

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

РСТ

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ
С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(51) Международная классификация
изобретения:
A51K 31/475

A1

(11) Номер международной публикации: WO 97/15225
(43) Дата международной
публикации: 1 мая 1997 (01.05.97)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU96/00306

(22) Дата международной подачи:
23 октября 1996 (23.10.96)

(30) Данные о приоритете:
95118252 23 октября 1995 (23.10.95) RU

(71)(72) Заявители и изобретатели: ЗЕФИРОВ Николай Серафимович [RU/RU]; 142432 пос. Черноголовка, Московской обл., Ногинского района, ул. Центральная, д. 22, кв. 179 (RU) [ZEFIROV, Nikolai Serafimovich, pos. Chernogolovka (RU)]. АФАНАСЬЕВ Андрей Захарович [RU/RU]; 142432 пос. Черноголовка, Московской обл., Ногинского района, пр. Строителей, д. 2, кв. 103 (RU) [AFANASIEV, Andrei Zakharovich, pos. Chernogolovka (RU)]. АФАНАСЬЕВА Светлана Васильевна [RU/RU]; 142432 пос. Черноголовка, Московской обл., Ногинского района, пр. Строителей, д. 2, кв. 103 (RU) [AFANASIEVA, Svetlana Vasilievna, pos. Chernogolovka (RU)]. БАЧУРИН Сергей Олегович [RU/RU]; 142432 пос. Черноголовка, Московской обл., Ногинского района, ул. Центральная, д. 46, кв. 47 (RU) [BACHURIN, Sergei Olegovich, pos. Chernogolovka (RU)]. ТКАЧЕНКО Сергей Евгеньевич [RU/RU]; 142432 пос. Черноголовка, Московской обл., Ногинского района, ул. Центральная, д. 4, кв. 41 (RU) [TKACHENKO, Sergei Evgenievich, pos. Chernogolovka (RU)]. ГРИГОРЬЕВ

Владимир Викторович [RU/RU]; 142432 пос. Черноголовка, Московской обл., Ногинского района, Институтский пр., д. 13, кв. 60 (RU) [GRIGORIEV, Vladimir Viktorovich, pos. Chernogolovka (RU)]. ЮРОВСКАЯ Марина Абрамовна [RU/RU]; 113208 Москва, Сумской пр., д. 21, корп. 4, кв. 72 (RU) [JUROVSKAYA, Marina Abramovna, Moscow (RU)]. ЧЕТВЕРИКОВ Валерий Павлович [RU/RU]; 654001 Новокузнецк, Кемеровской обл., ул. Народная, д. 7, кв. 35 (RU) [CHETVERIKOV, Valery Pavlovich, Novokuznetsk (RU)]. БУКАТИНА Елизавета Евгеньевна [RU/RU]; 103064 Москва, Земляной вал, д. 21/2, кв. 68 (RU) [BUKATINA, Elizaveta Evgenievna, Moscow (RU)]. ГРИГОРЬЕВА Ирина Владимировна [RU/RU]; 115400 Москва, ул. Кантемировская, д. 20, корп. 2, кв. 560 (RU) [GRIGORIEVA, Irina Vladimirovna, Moscow (RU)].

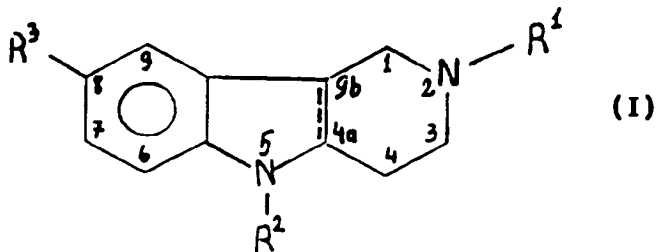
(81) Указанные государства: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, европейский патент (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Опубликована

С учетом о международном поиске.
Без отчета о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчета.

(54) Title: AGENT FOR TREATING NEURODEGENERATIVE DISORDERS

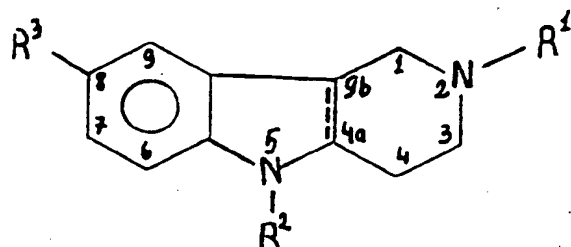
(54) Название изобретения: СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



(57) Abstract

Hydrogenated pyrido(4,3-b)indoles of general formula (I) in which R¹, R² and R³ have the meanings indicated in the

Гидрированные пиридо[4,3-*b*]индолы общей формулы 1.



в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, подробно определенные в описании, обладают свойствами антагонистов NMDA и являются полезными для использования при лечении нейродегенеративных заболеваний, особенно болезни Альцгеймера.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AT	Австрия	FI	Финляндия	MR	Мавритания
AU	Австралия	FR	Франция	MW	Малави
BB	Барбадос	GA	Габон	NE	Нигер
BE	Бельгия	GB	Великобритания	NL	Нидерланды
BF	Буркина-Фасо	GN	Гвинея	NO	Норвегия
BG	Болгария	GR	Греция	NZ	Новая Зеландия
BJ	Бенин	HU	Венгрия	PL	Польша
BR	Бразилия	IE	Ирландия	PT	Португалия
CA	Канада	IT	Италия	RO	Румыния
CF	Центральноафриканская Республика	JP	Япония	RU	Российская Федерация
BY	Беларусь	KR	Корейская Народно-Демократическая Республика	SD	Судан
CG	Конго	KZ	Корейская Республика	SE	Швеция
CH	Швейцария	LI	Лихтенштейн	SI	Словения
CI	Кот-д'Ивуар	LK	Шри-Ланка	SK	Словакия
CM	Камерун	LU	Люксембург	SN	Сенегал
CN	Китай	LV	Латвия	TD	Чад
CS	Чехословакия			TG	Того
				UA	Украина

СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

Область изобретения

5

Настоящее изобретение относится к использованию химических соединений в области медицины и, более конкретно, к использованию соединений из ряда гидрированных пиридо/4,3-в/индолов для лечения нейро-
10 дегенеративных заболеваний, и особенно болезни Альцгеймера, в связи с обнаружением новых свойств, присущих данным соединениям.

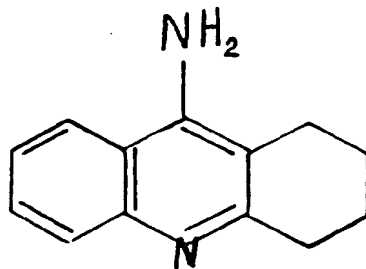
Предпосылки создания изобретения

15

Болезнь Альцгеймера в настоящее время является одним из самых тяжелых и распространенных нейро-дегенеративных заболеваний.

Наиболее традиционным подходом к лечению данного
20 заболевания является компенсаторная терапия, основанная на компенсации функций холинэргической системы, пониженных при болезни Альцгеймера. Одним из терапевтических средств, используемых при данном способе лечения, является препарат гидрохлорид такрина
25 (далее называемый сокращенно "такрин"), представляющий собой гидрохлорид 9-амино-1,2,3,4-тетрагидро-акридина формулы A₁:

30



35

HCl

(A)

- 2 -

Механизм действия данного препарата заключается в ингибировании холинэстеразы (Volger B.W. "Alternatives in the treatment of memory loss in patient with Alzheimer's disease", Clinical Pharmacy, 1991 June, 10 (6) :447-56). По холинэстеразо-ингибирующей активности такрин является аналогом известного в мире препарата физостигмина и представляет собой традиционное антихолинэстеразное средство. Однако лечение такрином не всегда эффективно и, кроме того, такрин имеет тенденцию вызывать нежелательные побочные эффекты.

Известно, что широкий круг неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), хорея Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, а также ишемия мозга, связан с эксцитотоксическим действием нейромедиаторных возбуждающих аминокислот (БАК) - глутамата и аспартата (Excitatory Amino Acids and Drug Research. Ed. by M.R.Szewczak & N.J.Hrib. Alan R.Liss, Inc., New York, 1989, p.380; The NMDA Receptor. Eds. Watkins & Collingridge G., 1989, IRL Press). В соответствии с этим механизмом гипервозбуждение нейронов при длительной активации их N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов глутаматом приводит к избыточному входу ионов кальция в клетку, что инициирует целый ряд патологических метаболических процессов, вызывающих в конечном итоге гибель нервных клеток (Mattson, Neuron, 1990, v.2, p.105; Mill S, Rater, Neuron, 1990, v.2, p.149; Saitch et. al., Lab Invest., 1991, v.64, p.596).

В частности, в случае БА массовая гибель нейронов, как предполагают, осуществляется следующим образом. Нейротоксическим фактором, вызывающим нейродегенеративные процессы в нейронах, является эндогенный олигопептид-бета-амилоид, содержащийся в нейротических бляшках, обильно расположенных на поверхности мозга больных БА (Prelli et al., J.Neurochem., 1988, v.51, p.648; Yankner et al., Science. 1990, v.250, p.279. Как показали исследования

- 3 -

последних лет, бета-амилоид существенно усиливает
иксайтотоксическое действие глутамата, осуществляемое
через систему NMDA-рецепторов (Koh et al., Brain Res.,
1990, v.533, p.315; Mattson et al., J.Neurosci, 1992,
5 v.12, p.376). В результате этого нетоксические в
нормальных условиях концентрации медиатора глутамата
становятся в условиях развивающегося бета-амилоидоза
токсическими для нейронов и вызывает их гибель.

В этой связи поиск эффективных антагонистов NMDA-
10 рецепторов мозга, способных препятствовать реализации
нейротоксического действия ВАК, считается оригинальным
и перспективным подходом к созданию нейропротекторов
широкого спектра действия, в том числе препаратов,
препятствующих развитию БА и полезных для лечения таких
15 заболеваний, как БА (Maragos W.F. et al., Trends
Neurosci., 1987, No. 10, p.65).

Известным антагонистом NMDA-рецепторов является 2-
амино-5-фосфоновалериановая кислота (AP5) (Evans et
al., Brit.J.Pharma col., 1982, v.75, p.65). Основным
20 недостатком соединения AP5 является побочный
нейротоксический эффект (нарушение координации
движений, седативное действие), проявляющийся в дозах,
в которых оно оказывает свое анти-NMDA-действие
(Ед50=190 мг/кг) (Григорьев и др. Хим.-фарм. ж., 1988,
25 № 3, с. 275-277).

В настоящее время проводится интенсивный поиск и
испытание препаратов с анти-NMDA-свойствами для лечения
указанной болезни. Однако в клинической практике такие
препараты пока практически отсутствуют.

30

Краткая характеристика изобретения

Поэтому целью изобретения является предоставление
соединений, которые обладали бы высокой анти-NMDA-
35 активностью и не вызывали бы побочных и токсических
эффектов.

- 4 -

В качестве одного из направлений поиска подобных препаратов изобретатели избрали обнаружение новых неожиданных (в данном случае анти-NMDA) свойств у известных химических соединений, которые не вытекают из химической структуры соединений.

Изобретатели провели обширные исследования ряда известных соединений, представляющих производные тетра- и гексагидро-1H-пиридо/4,3-b/ индола и проявляющих широкий спектр биологической активности. В ряду 2, 3, 4, 5-тетрагидро-1H-пиридо /4,3-b/ индолов были обнаружены следующие виды активности: антигистаминная (OS-DE № 1.813.229 от 6 декабря 1968, 1.952.800 от 20 октября 1969), центральнодепрессантная, противовоспалительная (USP № 3.718.657 от 13 декабря 1970), нейролептическая (Herbert C.A., Plattner S.S., Welch W.N., Mol. Pharm., 1980, v.17, N1, p.38-42) и другие. Производные 2, 3, 4, 4a, 5, 9 b-гексагидро-1H-пиридо /4,3-b/ индола проявляют психотропную (Welch W.N., Herbert C.A., Weissman A., Koe K.B., J.Med.Chem., 1986. vol.29, N 10, p.2093-2099), антиагрессивную, антиаритмическую и другие виды активности.

На основе производных тетра- и гексагидро-1H-пиридо [4,3-b] индола выпускается несколько лекарственных препаратов: диазолин (mehhydroline), димебон, дорастин, карбидин (дикарбин), стобадин, гевотролин. Диазолин (2-метил-5-бензил-2, 3, 4, 5-тетрагидро-1H-пиридо /4,3-b/ индол) дигидрохлорид (Клюев М.А., Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике, СССР, М. "Медицина", 1991, стр. 512) и димебон (дигидрохлорид 2,8-диметил-5-(2-(6-метил-3-пиридил)этил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо /4,3-b/ индола) (М.Д.Машковский, Лекарственные средства в 2-х частях, ч.1, 12 изд., М. "Медицина", 1993, с.383), а также его близкий аналог дорастин (2-метил-6-хлор-5-(2-(6-метил-3-пиридил)этил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо /4,3-b/ индол) дигидрохлорид (USAN and USP dictionary of drugs names (United States Adopted Names

- 5 -

- 1961-1988, current U.S. Pharmacopeia and National Formular for Drugs, and other nonproprietary drug names), 1989, 26 th Edition, p.196) известны как антигистаминные препараты; карбидин (дикарбин)
- 5 (дигидрохлорид цис (+)-2,8-диметил-2,3,4,4a,5,9 b-гексагидро-1H-пиридо /4,3-b/ индола) является отечественным нейролептиком с антидепрессантным эффектом (Л.Н.Яхонтов, Р.Г.Глушков, Синтетические лекарственные средства, под ред. А.Г.Натрадзе, М.,
- 10 "Медицина", 1983, с.234-237), а его (-)-изомер, стобадин, известен как антиаритмическое средство (Kitlova M., Gibela P., Drimal J., Bratisl. Lek. Listy, 1985, v.84, N 5, p.542-546); гевотролин (дигидрохлорид 8-фтор-2-(3-3-пиридил)пропил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
- 15 пиридо /4,3-b/ индола) является антипсихотическим и анксиолитическим средством (Abou-Gharbi M., Patel U.R., Webb M.B., Moyer J.A., Ardnee T.H., J.Med.Chem., 1987, v. 30, p.1818-1823).

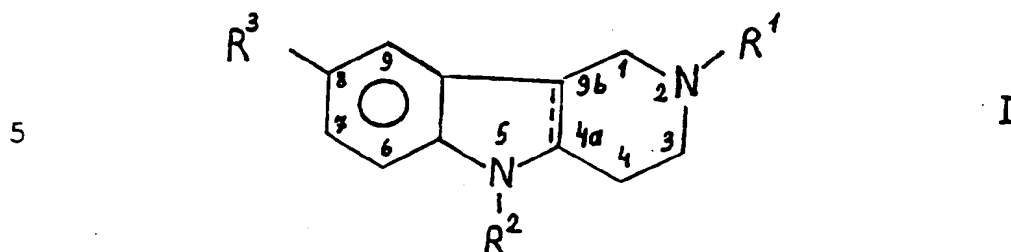
- Однако антагонистов NMDA рецепторов в ряду
- 20 производных тетра- и гексагидро-1H-пиридо /4,3-b/ индола до сих пор не обнаружено.

Подробное описание изобретения

- 25 Изобретателями совершенно неожиданно было найдено, что такими свойствами обладают производные гидрированных пиридо [4,3-b] индолов. В частности, найдено, что ряд известных производных гидрированных пиридо /3,4-b/ индолов обладает свойствами антагонистов
- 30 NMDA, что делает их полезными для лечения нейро-дегенеративных заболеваний, особенно болезни Альцгеймера.

Указанные соединения могут быть представлены общей формулой (1):

- 6 -



в которой:

- 10 R_1 представляет Me, Et или PhCH_2 ;
 R_2 представляет H, PhCH_2 или 6-Me-3-Py- $(\text{CH}_2)_2$ -;
 R_3 представляет H, Me или Br;
 сплошная линия и сопровождающая ее пунктирная
 линия, т.е. --- представляют одинарную или двойную
 связь;

15 при условии, что:

а) когда --- обозначает одинарную связь, тогда
 $R_1 = R_3 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$, и соединение находится в
 форме (+) цис-изомера; или

20 б) когда --- обозначает двойную связь, тогда

- i) $R_1 = \text{Et}$ или PhCH_2 , $R_2 = R_3 = \text{H}$,
 ii) $R_1 = R_3 = \text{Me}$; $R_2 = \text{PhCH}_2$,
 iii) $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = 6\text{-Me-3-Py-}(\text{CH}_2)_2$ -, $R_3 = \text{H}$,
 iv) $R_1 = R_3 = \text{Me}$; $R_2 = 6\text{-Me-3-Py-}(\text{CH}_2)$ -,
 v) $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$ или Me,
 25 vi) $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Br}$,

и их соли с фармацевтически приемлемыми кислотами
 и кватернизованные производные.

Все указанные выше соединения являются известными
 из литературы и включают следующие конкретные
 30 соединения:

1. 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиrido/4,3-b/
индол;
2. 2,8-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиrido
/4,3-b/ индол и его метилиодид;
- 35 3. цис (+) 2,8-диметил-2,3,4,4a,5,9b-гексагидро-
1H-пиrido /4,3-b/ индол и его дигидрохлорид;
4. 2-метил-8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридс
/4,3-b/ индол и его гидрохлорид;

- 7 -

5. 2-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо /4,3-b/
индол;
6. 2-бензил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо /4,3-b/
индол;
- 5 7. 2,8-диметил-5-бензил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
пиридо /4,3-b/ индол и его гидрохлорид;
8. 2-метил-5-/2-(6-метил-3-пиридил)этил/-2,3,4,5-
тетрагидро-1Н-пиридо /4,3-b/ индол и его моногидрат
сесквисульфата;
- 10 9. 2,8-диметил-5/2-(6-метил-3-пиридил)этил/-
2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо /4,3-b/ индол и его
дигидрохлорид.

Информацию о перечисленных соединениях можно найти
в следующих ниже публикациях.

- 15 В публикации U.Horlein, Chem. Ber., 1954, Bd.87,
hft.4, 463-472 описывается синтез соединения 1.
Получение соединений 2, 4 и 5, а также сведения о том,
что они обладают свойствами антагонистов серотонина,
описываются, например; авторами C.J.Cattanach, A.Cohen
20 & B.N.Brown in J.Chem. Soc. (ser.C), 1968, 1235-1243.
Авторы М.А.Юровская, И.Л.Родионов в ХГС ("Химия
гетероциклических соединений"), 1981, № 8, стр. 1072-
1078 описывают получение метилиодида соединения 2. О
получении и нейрорептических свойствах соединения 3
25 известно, например, из публикации Л.Н.Яхонтова и
Р.Г.Глушкова - Синтетические лекарственные средства
(под редакцией А.Г.Натрадзе), М., "Медицина", 1983,
стр. 234-237. Синтез соединения 6 описывается, в
частности, в статье N.P.Buu-Hoi, O.Roussel,
30 P.Jacquignon, J.Chem.Soc., 1964, № 2, стр. 708-711.
Н.Ф.Кучерова и Н.К.Кочетков в Ж.Общей химии, 1956,
т.26, стр. 3149-3154 описывают синтез соединения 7, а о
получении соединений 8 и 9 известно, например, из
статьи А.Н.Кост, М.А.Юровской, Т.В.Мельниковой, ХГС,
35 1973, № 2, стр. 207-212.

Тот факт, что соединения формулы (1) проявляют
анти NMDA-активность, подтверждается результатами
проведенного биологического эксперимента.

- 8 -

Методика проведения эксперимента

Эксперимент проводился на белых беспородных мышках-самцах весом 20-24 г. Исследуемое вещество в виде раствора в 0.2 мл 5% водного диметилсульфоксида вводилось внутривентриально за 40 минут до введения NMDA в боковой желудочек мозга. Мышей заранее готовили для проведения эксперимента: под эфирным наркозом удалялся кожный лоскут на голове, и в черепе тонким сверлом делали отверстие. NMDA вводили в дозе 0.1 мкг в объеме 1.4 мкл с помощью микрошприца. Глубина погружения иглы микрошприца составляла 2.5 мм. После операции рану обрабатывали 2% раствором новокаина. После выхода из наркоза мыши не показывали признаков боли или беспокойства. Точность попадания NMDA контролировали путем введения метиленового синего. Через 2-4 часа после операции мышью использовали для проведения фармакологического эксперимента.

В качестве контроля использовались животные, получавшие физраствор. В контрольной группе введение NMDA в боковой желудочек в дозе 0.1 мкг на мышью вызывало бег, прыжки, судороги, а затем гибель животного. В экспериментальных группах предварительное введение исследуемых веществ предупреждало развитие судорог и гибель животных.

Каждая доза вещества испытывалась на группе из 6-8 животных. Величину ED50 (доза вещества, предупреждающая развитие судорог и гибель 50% животных) определяли методом пробит-анализа (Litchfield J.T., Wilcoxon F.J. - Pharmacol exp. therap., 1949, v.96, p.99-114).

Для сравнения испытывался также ближайший аналог по медицинскому назначению - охарактеризованный выше препарат такрин и известное соединение AP-5, проявляющее анти-NMDA активность.

Результаты проведенных испытаний приведены в таблице А.

Таблица А.

Результаты испытаний на анти-NMDA активность
2,5,8-замещенных 2,3,4,5-тетрагидро- и
2,3,4,4а,5,9b-гексагидро-1Н-пиридо /4,3-b/ индолов
и их солей

5

10

15

20

№	R ¹	R ²	R ³	Соль	ED ₅₀ (мг/кг; в.б.)
1	Me	H	H	-	30 ₊₄
2	Me	H	Me	-	16 ₊₄
3	Me	H	Me	MeJ	~40
4*	Me	H	Me	2HCl	31 ₊₇
5	Me	H	Br	HCl	29 ₊₅
6	Et	H	H	-	45 ₊₆
7	PhCH ₂	H	H	-	43 ₊₅
8	Me	PhCH ₂	Me	HCl	45 ₊₅
9	Me	6-Me-3-Py-(CH ₂) ₂ -	H	1.5H ₂ SO ₄ ·xH ₂ O	22 ₊₄
10**	Me	6-Me-3-Py-(CH ₂) ₂ -	Me	2HCl	42 ₊₆
11		такрин		не активен	
12		AP-5			190 ₊₂₀

в.б. - внутрибрюшинно

* - препарат "карбидин" (гексагидропроизводное
цис(+)-изомер, остальные - тетрагидропроизводные)

25 ** - препарат "димебон"

30

Из данных таблицы А видно, что предлагаемые для
применения в соответствии с изобретением соединения
обладают анти-NMDA активностью, выраженной в виде
ED₅₀, в диапазоне 16-45 мг/кг при внутрибрюшинном
введении, т.е. в фармакологически приемлемом
диапазоне, и при этом в исследуемых дозах не проявляют
заметного нейротоксического эффекта.

35

Таким образом, обнаруженные у соединений формулы
(1) ярко выраженные свойства антагонистов NMDA
позволили сделать вывод о потенциальной полезности их
при лечении нейродегенеративных заболеваний и, в
частности, болезни Альцгеймера.

- 10 -

Препарат "димебон" (соединение № 10), который применяется в медицине в качестве противоаллергического средства (авт. свид. № 1138164, МПК А61 К 31/475, СО7 D 209/52, опубликованное 7 февраля 1985г.), был также
5 клинически испытан в качестве средства для лечения болезни Альцгеймера. Препарат карбидин (соединение № 4) для предварительных клинических испытаний менее
10 пригоден из-за своего явного психотропного эффекта, способного маскировать некоторые проявления положительных результатов лечения. Димебон является нетоксичным и не обнаруживает каких-либо отрицательных побочных воздействий.

Испытания проводились под непосредственным наблюдением, осуществляемым двумя из авторов
15 изобретения, Е.Е.Букатиной и В.Григорьевой, на 14 пациентах, выразивших согласие принять участие в испытаниях, 13 из которых проживали в интернате для престарелых общего типа, и одна пациентка - в семье.

Данные о пациентах (возраст, пол, место наблюдения
20 и длительность заболевания) представлены в Таблице 1.

Диагноз Болезни Альцгеймера ставился на основании критериев ICD-10, NINCDS ADRDA. О начале и развитии заболевания у 7 больных имеются сведения от их ближайших родственников. Шестеро больных (наблюдения 1,
25 2, 3, 7, 9, 12), проживающих в интернате, не имели родственников или других лиц, которые могли бы дать сведения о времени появления первых признаков и о характере течения болезни. Однако из медицинских карт всех этих пациентов следует, что уже при первом осмотре
30 врачи отмечали отчетливые нарушения памяти, которые в дальнейшем продолжали нарастать. Каких-либо резких изменений состояния пациентов за время пребывания в интернате не было обнаружено и не зарегистрировано в имеющихся в медицинской документации заключениях врачей
35 поликлиник, где больные наблюдались до поступления в интернат. Сказанное, также как и клинические особенности деменции, позволили предположить болезнь

- 11 -

Альцгеймера, которая началась до поступления в интернат. У одной больной (наблюдение 10) прогрессирующее снижение памяти было отмечено в интернате почти через 2 года после поступления.

5 К моменту исследования во всех случаях обнаруживалась деменция, имеющая различную глубину - от начальных до выраженных - проявлений. Клинический диагноз подтверждался с помощью компьютерной томографии (КТ) мозга.

10 Димебон в виде таблеток (имеющих состав в мг: димебон-10, лактоза-30, тальк-5 и стеарат магния - 0.5) назначался внутрь по 0,02 г три раза в день. Больные, проживающие в интернате, получали димебон в течение 58 дней. Больная (набл. 14), наблюдавшаяся амбулаторно, 15 продолжала принимать препарат в течение месяца после окончания испытания.

До начала лечения димебоном и спустя 4 и 8 недель после лечения больные обследовались по шкале Hasegawa и шкале авторов ("Социальная и клиническая психиатрия" 20 1992, № 4, стр. 29-37), которая включает следующие пункты:

- 1) ориентировка в месте, времени, ближайшем окружении, собственной личности;
- 2) ориентировка в пространстве;
- 25 3) память на прошлое;
- 4) память на настоящее;
- 5) "жизнь в прошлом";
- 6) а) артикуляция, б) трудность нахождения слова, искажение слов; с) называние предметов; d) выполнение 30 инструкций;
- 7) концентрация (внимания);
- 8) эффективная сфера - а) повышенное настроение, б) пониженное настроение;
- 9) бред;
- 35 10) слуховые галлюцинации;
- 11) зрительные галлюцинации;

- 12 -

12) сенильная или сенильноподобная спутанность (когда двигательное беспокойство сопровождается оживлением прошлого опыта);

13) раздражительность;

5 14) беспокойство;

15) астения;

16) головные боли;

17) головокружение;

18) слезливость;

10 19) спонтанная активность;

20) элементарное самообслуживание;

21) контроль сфинктеров.

По шкале Hasegawa оценка 0 баллов означает наихудший результат, по шкале авторов, напротив, 0 15 означает отсутствие симптома, 4 - его наибольшую выраженность. Если при обследовании по шкале авторов степень нарушения какой-либо функции оказывалась между двумя оценочными показателями, оценка носила промежуточный характер: например, 0,5, 1,5 и т.п. До 20 начала терапии больные обследовались по шкале авторов двумя клиницистами независимо друг от друга. На фоне терапии обследование проводилось по обеим шкалам одним из клиницистов. Оценки по всем пунктам шкалы при всех тестированиях и их изменения на фоне приема димебона 25 даются в приложении.

По шкале авторов степень нарушения когнитивных функций определялась суммой оценок по первым пяти 30 пунктам шкалы, отражающим состояние памяти, ориентировки, связи с реальностью. Нарушение речи рассматривалось отдельно и определялось суммой оценок по пунктам 6b-6d. Нарушений артикуляции (пункт 6a) в соответствии с особенностями нарушений речевых функций при болезни Альцгеймера не отмечалось ни в одном случае.

35 Анализировались как абсолютные оценки изучаемых показателей (оценка до начала лечения представляет собой среднее оценок двух обследований), так и их

- 13 -

изменения в процессе терапии. При этом учитывались только те изменения, которые выходили за рамки оценок, полученных при двукратном обследовании до начала терапии.

- 5 Результаты тестирования отражают состояние пациентов на момент обследования. Какие-либо изменения психического состояния, отмеченные в промежутке между тестированиями и исчезнувшие к моменту обследования по шкале, описаны в разделе "Клинические наблюдения".
- 10 Статистическая обработка проводилась с помощью Т-теста Стьюдента и "Фи" критерия Фишера.

Результаты

- 15 1. Обследование по шкале Hasegawa.

Результаты, полученные при обследовании пациентов по шкале Hasegawa, представлены в таблице 2.

- В таблице 3 приведены результаты тестирования 7 больных с относительно неглубокой деменцией. К этой
- 20 группе были отнесены больные, у которых оценка по каждому из 5 пунктов шкалы авторов не превышала 2,5 баллов. В действительности такая оценка была лишь у одной из этих больных (набл. 2) по 3-му пункту шкалы (память на прошлое). Все остальные оценки у всех
- 25 больных были ниже.

Как видно из таблицы 2, на фоне лечения димебоном имеется тенденция к улучшению результатов, которая становится более заметной с увеличением длительности терапии.

- 30 Весьма близкими к достоверным являются результаты, полученные после 8-недельного курса лечения больных с неглубокой деменцией (таблица 3): для $p < 0.05$, $t_{st} = 2.2$, $td = 2.1$.

2. Обследование по шкале авторов.

- 35 2.1. Результаты по всем пунктам данной шкалы представлены в таблице 4.

- 14 -

2.2. Когнитивные функции.

Оценки когнитивных функций (сумма оценок по первым 5 пунктам шкалы) представлены в таблице 5, их изменения в процессе терапии - в таблице 6.

5 Так же, как и при обследовании по шкале Hasegawa, выявилась тенденция к некоторому улучшению когнитивных функций во время лечения димебоном, более отчетливая при более длительном приеме препарата (табл. 5).

10 8 недель терапии наблюдалось достоверно большее улучшение когнитивных функций, чем через 4 недели.

Аналогичные таблицы (7 и 8) представлены для больных с неглубокой деменцией. Из этих таблиц следует, что в этой группе больных отмечалось не только
15 достоверно большее улучшение когнитивных функций после 8-недельного курса лечения, чем после 4-недельного (как и во всей группе больных), но и достоверно различались абсолютные значения оценок, полученные до начала лечения и после 8 недель приема димебона.

20 Характер распределения изменений по первым 5 пунктам шкалы, отражающих состояние когнитивных функций (табл. 9), обнаруживает отсутствие ухудшений, как после 4, так и после 8 недель лечения. Отмечается также тенденция к увеличению числа улучшений при более
25 длительном лечении, причем легкие улучшения достоверно чаще встречались через 8 недель лечения, чем через 4 недели.

Можно считать, что и 4 недели лечения димебоном дают положительный результат, по крайней мере, для
30 больных с неглубокой деменцией. Авторы располагают данными о спонтанном течении БА у 8 больных с неглубокой деменцией. Эти больные наблюдались в Московском интернате № 20 в 1988 году и в течение месяца принимали плацебо. Какой-либо терапии,
35 оказывающей влияние на когнитивные функции при болезни Альцгеймера, эти больные не получали.

- 15 -

По степени исходного слабоумия (средняя сумма оценок двух обследований по пунктам 1-5 шкалы до начала испытания) обе группы больных сравнимы между собой: 5.72+/-0.39 балла у больных контрольной группы и 5 6.29+/-0.7 балла в экспериментальной группе. Проведенное сопоставление изменений когнитивных функций у этой и экспериментальной группы за 4 недели показало следующее.

Изменение познавательных функций в течение месяца 10 в этих группах больных составило: 0.5+/-0.14 в экспериментальной группе, и 0.12+/-0.12 в контрольной группе, $p < 0.01$.

2.3. Речь

Оценки речевых функций (сумма оценок по пунктам 15 6b-6d) в процессе терапии димебоном представлены в таблицах 10 и 11.

Данные таблицы 10 свидетельствуют о некоторой тенденции к улучшению речевых функций во время приема препарата, несколько более отчетливой при более 20 длительном лечении. Характер распределения изменений по пунктам 6b-6d, отражающих состояние речевых функций, представлен в таблице 12.

2.4. Другие показатели шкалы.

Ни у одного больного во время тестирований не 25 отмечалось слуховых и зрительных галлюцинаций (пп. 10 и 11), сенильной спутанности (п. 12), нарушений контроля сфинктеров (п. 21).

Результаты обследований по всем остальным пунктам шкалы, как уже отмечалось, представлены на всю 30 исследуемую группу больных. Ниже подробнее рассмотрена динамика тех патологических проявлений, которые, по данным таблицы 4, имеют тенденцию к заметному изменению во время лечения димебоном. При этом анализируются только те случаи, в которых соответствующие проявления 35 имели место до или во время терапии.

а) Депрессия.

До начала лечения депрессивные проявления разной выраженности имелись у 11 больных, через 4 недели

- 16 -

приема димебона и у 5 из них (45%) наступило уменьшение депрессии, и не отмечалось ни одного случая ухудшения или возникновения депрессии. После 8-недельного курса лечения улучшение отмечалось у 6 больных (55%). У одной 5 больной имелось ухудшение.

Средние значения оценок у 12 больных с депрессивными проявлениями до начала, после 4 и 8 недель лечения составили соответственно: 1.1 ± 0.22 , 0.58 ± 0.18 , 0.58 ± 0.14 балла.

10 Динамика депрессивных проявлений в ходе лечения димебоном у больных с явной депрессией до начала терапии (оценки в обоих исследованиях были не ниже 1 балла) отражена в таблице 13. Как видно из таблицы, уменьшение депрессии было достоверным после 8 недель 15 лечения. При этом после 8 недель терапии димебоном обнаруживалась тесная корреляция улучшения когнитивных функций с уменьшением депрессивных проявлений (табл. 14) : $r = 0.8$, $p < 0.01$.

Улучшение оценок по шкале Hasegawa также 20 коррелирует с уменьшением депрессии после 8-недельного курса терапии. Через 8 недель $r = 0.63$, $p < 0.05$, через 4 недели $r = 0.3$, $p < 0.05$.

б) Бред.

Во время лечения димебоном ни в одном случае не 25 отмечалось возникновения бреда впервые.

Из таблицы 4 следует, что в процессе лечения имеется определенная тенденция к уменьшению бредовых проявлений. При рассмотрении аналогичных зависимостей среди 10 больных, имевших бредовую симптоматику к 30 началу лечения, также не было обнаружено явных различий. Средние оценки выраженности бреда до начала лечения и после 4 и 8 недель терапии составили соответственно: 1.28 ± 0.21 , 0.8 ± 0.33 , 0.7 ± 0.27 .

с) Раздражительность.

35 За время лечения димебоном ни в одном из наблюдений не отмечалось усиления или появления раздражительности.

- 17 -

До начала лечения раздражительность имела у 7 больных (таблица 15). Как видно из таблицы, после 8 недель лечения димебоном отмечается значимое уменьшение раздражительности.

5 d) Головные боли.

За время наблюдения на головные боли жаловались 10 больных. У одной из них (набл. 14) головные боли появились впервые на 8-й неделе лечения. У остальных 9 головные боли имелись до начала лечения. Анализ 10 изменений этой симптоматики после 4 и 8 недель лечения по отношению к двум обследованиям до начала лечения показал, что усиления головных болей на фоне терапии в этих случаях не происходило.

Уменьшение, вплоть до полного прекращения, 15 головных болей отмечалось у 5 больных (50%) через 4 недели лечения, у 3-х (30%) - через 8 недель. Данные динамики интенсивности головных болей у больных, у которых они имелись, представленные в таблице 16, показывают, что уменьшение головных болей отмечалось 20 после 4 недель лечения, а после 8 недель имелось некоторое усиление этой симптоматики.

e) Слезливость.

До начала лечения слезливость имела у 5 больных (у 3-х она была выражена незначительно). Через 4 недели 25 она прекратилась у 4-х из них, а через 8 недель не отмечалась ни у одной больной.

Средние оценки слезливости до начала и после 4 и 8 недель терапии составили соответственно: 0.36+/-0.18, 0.2+/-0.18 и 0+/-0.0 баллов. Все различия не 30 достоверны.

3. Клинические наблюдения.

Характер динамики психического состояния больных на фоне лечения димебоном, отмечаемый при клиническом наблюдении, представлен в таблице 17.

35 Психопатоподобные проявления (несдержанность, обидчивость, конфликтность, злобность, агрессивность) у всех 7 больных, у которых подобные расстройства имели

- 18 -

место, значительно уменьшились в течение первых двух недель терапии. Обнаружился также отчетливый антидепрессивный эффект препарата у 8 больных. У одной из них (набл. 10) во время тестирования не отмечалось
5 снижения настроения, но, по сообщениям медицинского персонала, у нее нередко бывали дисфории, которые прекратились во время приема димебона. Кроме того, сама больная (деменция в этом случае была неглубокой) постоянно подчеркивала, что на фоне лечения у нее
10 улучшилось настроение.

Уменьшение депрессивных проявлений за период испытания не отмечалось лишь у одной больной (набл. 14) с явными признаками депрессии. Эта больная продолжала принимать димебон и после окончания испытания. На 62-й
15 день лечения она отметила значительное улучшение настроения, которое сохранялось в течение месяца, пока эта больная принимала препарат.

В большинстве остальных случаев нормализация или улучшение эффекта наступали вскоре после начала
20 терапии: на 2-й день лечения - у одной больной (набл. 7), на 4-й - у двух (набл. 4 и 10), на 7-8-й - у двух (набл. 3 и 5) и на 11-12-й день лечения - у трех больных (набл. 2, 1, 13). У двух из этих больных (набл. 1 и 13) настроение продолжало улучшаться, и эффект,
25 достигнутый через 8 недель терапии, был выше того, что наблюдался через 4 недели лечения.

4 больных (набл. 1, 2, 7 и 10) стали более активными и сами отметили, что у них появилось чувство бодрости и свежести. У двух больных (набл. 4, 7)
30 улучшился сон. 4 больных (набл. 1, 5, 6, 7) во время лечения значительно реже жаловались на головные боли. У 8 больных (набл. 1, 2, 3, 4, 7, 8, 10 и 11) отмечалось усиление интереса к происходящему вокруг.

В целом, больные стали спокойнее, общительнее, с
35 ними стало легче иметь дело, они начали действовать и реагировать более адекватно. В ряде случаев (набл. 1, 2, 4, 7, 13) на глазах наблюдавших поменялся весь облик больных.

- 19 -

4. ЭЭГ исследования.

Значительных изменений ЭЭГ в процессе лечения не отмечено ни у кого, кроме набл. 12 - нарастание очаговых - волн и еще большее замедление основного ритма.

У 6 человек отмечены следующие слабые изменения ЭЭГ в процессе лечения: тенденция к увеличению частоты основного ритма (набл. 4, 5), некоторое усиление бета-ритма (набл. 5, 14) (положительная динамика), нарастание количества острых волн (набл. 2, 5) и пароксизмальных проявлений (набл. 10), последнее расценивалось как отрицательная динамика. В набл. 2, 11 и 14 слабopоложительная динамика ЭЭГ выражалась в ослаблении вспьшек при гипервентиляции и нормализации зональных различий.

5. Исследования крови и мочи.

Патологических изменений со стороны гематологического и биохимического статусов во время лечения не обнаружено. Имеется достоверное снижение количества лейкоцитов (в пределах нормы) через 4 недели, $p < 0.05$. К 8-й неделе лечения число лейкоцитов восстановилось.

Заключение

Пилотное исследование эффективности препарата димебон на 14 больных, страдающих болезнью Альцгеймера, выявило отчетливое положительное влияние препарата на психопатоподобные и депрессивные проявления.

При обследовании по шкале Hasegawa и шкале авторов обнаружилось значимое улучшение когнитивных функций в особенности у больных с неглубокой деменцией.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что димебон обладает терапевтической активностью при болезни Альцгеймера.

- 20 -

Таблица 1

Распределение больных по возрасту, полу,
месту наблюдения и длительности заболевания

№	№№	Воз- раст	Пол	Место наблюдения	Длительность пребывания в интернате	Длительность заболевания
10	1	87	ж	интернат	2 года и 3 месяца	более 2 лет и 3 месяцев
	2	83	ж	интернат	6 месяцев	более 6 месяцев
	3	74	м	интернат	1 год и 4 месяца	более 1 года и 4 месяцев
15	4	87	ж	интернат	1 год и 5 месяцев	7 лет
	5	87	ж	интернат	2 года и 11 месяцев	3 года
	6	88	ж	интернат	1 год и 9 месяцев	5 лет
20	7	85	ж	интернат	1 год и 4 месяца	более 1 года и 4 месяцев
	8	83	ж	интернат	1 год и 4 месяца	4 года
	9	83	ж	интернат	1 год и 5 месяцев	более 1 года и 5 месяцев
25	10	85	ж	интернат	3 года и 8 месяцев	2 года
	11	81	ж	интернат	1 год	1,5 года
	12	81	ж	интернат	1 год и 11 месяцев	более 1 года и 11 месяцев
30	13	80	ж	интернат	2 года	9 лет
	14	64	ж	амбулаторно	-	9 лет

Таблица 2

5

Оценки по шкале Hasegawa до лечения,
через 4 и 8 недель терапии димебоном

10

№№	До лечения	Через 4 недели	Через 8 недель
1	14	22	19
2	14	13.5	20
15	3	24	28.5
4	19	26.5	25.5
5	2.5	2.5	4.5
6	12.5	13.5	15
7	2	7.5	2
20	8	14.5	23.5
9	15.5	14.5	9
10	25.5	19	25.5
11	7	13	9.5
12	3.5	2	4.5
25	13	7	7
14	24.5	26	25
M+/-m	12.35+/-1.95	14.68+/-1.87	15.68+/-2.39
P		не достоверно	не достоверно

Таблица 3

Оценки по шкале Hasegawa до лечения,
через 4 и 8 недель терапии димебоном
у больных с неглубокой деменцией

5

10

15

20

№№	До лечения	Через 4 недели	Через 8 недель
1	14	22	19
2	14	13.5	20
3	24.5	24	28.5
4	19	26.5	25.5
8	11.5	14.5	23.5
10	22.5	19	25.5
14	24.5	26	25
M+/-m	19+/-2.04	20.79+/-1.85	23+/-1.17
P		не достоверно	td=2.1 p 0.005
			tst=2.2

Таблица 4

Средние оценки по всем пунктам шкалы авторов
до лечения, через 4 и 8 недель и их изменения
в процессе терапии димебоном по отношению
к 2-м исследованиям до начала испытания

№№	Средние оценки в баллах			Изменения в процессе терапии в баллах		
	До начала лечения	Через 4 недели	Через 8 недель	Через 4 недели	Через 8 недель	
10	1	1.82+/-0.19	1.75+/-0.23	1.57+/-0.23	+0.11+/-0.07	+0.18+/-0.08
	2	0.54+/-0.16	0.32+/-0.15	0.25+/-0.13	+0.11+/-0.07	+0.11+/-0.07
	3	2.34+/-0.23	2.29+/-0.21	1.93+/-0.24	+0.07+/-0.07	+0.29+/-0.1
	4	2.38+/-0.22	2.21+/-0.22	1.86+/-0.23	0+/-0	+0.29+/-0.08
15	5	1.86+/-0.21	1.75+/-0.27	1.57+/-0.27	+0.14+/-0.08	+0.29+/-0.1
	6b	0.57+/-0.18	0.43+/-0.17	0.39+/-0.2	0+/-0	-0.04+/-0.03
	6a	0.89+/-0.23	0.71+/-0.21	0.54+/-0.21	+0.11+/-0.07	+0.14+/-0.08
	6g	0.64+/-0.17	0.46+/-0.16	0.54+/-0.19	+0.07+/-0.12	-0.07+/-0.18
	7	1.0+/-0.27	1.75+/-0.26	1.75+/-0.3	0+/-0.5	-0.04+/-0.06
20	8b	0.95+/-0.22	0.5+/-0.16	0.46+/-0.14	+0.41+/-0.17	+0.43+/-0.2
	9	0.91+/-0.2	0.57+/-0.29	0.5+/-0.19	+0.07+/-0.09	0.25+/-0.17
	13	0.57+/-0.19	0.21+/-0.15	0.14+/-0.09	+0.29+/-0.13	+0.36+/-0.16
	14	0.38+/-0.09	0.29+/-0.12	0.18+/-0.1	-0.04+/-0.13	+0.07+/-0.09
	15	0.13+/-0.06	0.18+/-0.1	0.04+/-0.03	-0.11+/-0.09	0+/-0
25	16	1.02+/-0.27	0.32+/-0.21	0.64+/-0.24	+0.54+/-0.21	+0.21+/-0.19
	17	0.64+/-0.19	0.71+/-0.27	0.68+/-0.25	-0.14+/-0.17	-0.18+/-0.22
	18	0.36+/-0.18	0.07+/-0.07	0.14+/-0.14	0.14+/-0.14	0.21+/-0.15
	19	1.36+/-0.22	1.29+/-0.22	1.18+/-0.27	0+/-0	+0.04+/-0.11
	20	0.13+/-0.08	0.07+/-0.07	0.14+/-0.4	0.07+/-0.07	0+/-0.1

Пояснение к таблице:

По пунктам 6a, 10, 11, 12 и 21 нарушений не было ни в
одном случае. Здесь и далее "+" означает улучшение,
"-" означает ухудшение функции. Ни по одному из
пунктов шкалы достоверных различий не обнаружено.

Таблица 5

Оценки когнитивных функций (сумма оценок по первым
5 пунктам шкалы) до начала лечения, через
4 и 8 недель лечения димебоном

5

10

15

20

25

№№	Средняя оценок 2-х обследований до начала лечения	Через 4 недели	Через 8 недель
1	8	5.5	3
2	8.5	8.5	5
3	4.25	3.5	2
4	7.5	6.5	5
5	12.5	12	12
6	8.5	9.5	7
7	13.25	10	12
8	7.5	8	6
9	12	12	11.5
10	4.25	3	3
11	9	8.5	8
12	15	15	13
13	12	11	10.5
14	4	3.5	3
M+/-m	9.02+/-0.9	8.32+/-0.93	7.21+/-0.82
P		не достоверно	не достоверно

Таблица 6

Изменения когнитивных функций по отношению
к 2 обследованиям до начала терапии, через
4 и 8 недель лечения димебоном

5

Номера наблюдений	Длительность терапии	
	4 недели	8 недель
10		
1	+1	+3
2	0	+2
3	+0.5	+2
4	+0.5	+3
15		
5	+0.5	+0.5
6	0	+1.5
7	+2	+1
8	0	+0.5
9	0	0
20		
10	+1	+1
11	0	0
12	0	+0.5
13	0	0
14	+0.5	+1
25		
M+/-m	+0.43+/-0.15	+1.14+/-0.26
P	<0.05	

Таблица 7

Оценки когнитивных функций до начала терапии,
через 4 и 8 недель терапии димебоном у больных
с неглубокой деменцией

Номера наблюдений	Средняя 2-х обследований до начала лечения	4 недели	8 недель
1	8	5.5	3.5
2	8.5	8.5	5
3	4.25	3.5	2
4	7.5	6.5	5
8	7.5	8	6
10	4.25	3	3
14	4	3.5	3
M+/-m	6.29+/-0.7	5.5+/-0.7	3.93+/-0.5
P		не достоверно	<0.05

Таблица 8

Изменение когнитивных функций по отношению к двум
обследованиям до начала терапии, через 4 и 8 недель
лечения димебоном у больных с неглубокой деменцией

Номера наблюдений	Длительность терапии	
	4 weeks	8 weeks
1	+1	+3
2	0	+2
3	+0.5	+2
4	+0.5	+3
8	0	+0.5
10	+1	+1
14	+0.5	+1
M+/-m	+0.5+/-0.14	+1.79+/-0.35
P	<0.05	

Таблица 9

Характер распределения изменений по первым 5 пунктам шкалы, отражающим состояние когнитивных функций на фоне лечения димебоном в течение 4 и 8 недель

Длительность лечения	4 недели				8 недель					
	Степень изменений	лег- кие	уме- рен.	выра жен.	все- го	лег- кие	уме- рен.	выра жен.	все- го	
10	Улуч- шение	абс.	4*	4	-	8	18*	6	-	24
15		%	5.7%*	5.7%*	-	11.4%	25.7%	8.6%	%	34.3%
	Ухуд- шения	абс.	-	-	-	-	-	-	-	-
20		%	-	-	-	-	-	-	-	-
	Без изме- нений	абс.			57				41	
		%			81.4%				53.6%	
	X	абс.			5				5	
		%			7.1%				7.1%	

Пояснения к таблице:

легкие изменения - на 0.5 балла;

умеренные изменения - на 1 балл;

выраженные изменения - более, чем на 1 балл;

X - отсутствие изменений функций до и во время терапии;

* - $P < 0.05$

Таблица 10

Оценки ключевых функций (сумма оценок по пунктам 6б-6г) в баллах до начала лечения, через 4 и 8 недель терапии димебоном

5

Номера наблюдений	Средняя 2-х обследований до начала терапии	Через 4 недели	Через 8 недель
10	1	0.25	0
	2	1.5	0
	3	0	0
	4	1	0
	5	4	2
15	6	2	1
	7	5	4.5
	8	0.5	1
	9	0.75	1
	10	0	1
20	11	2	1.5
	12	6.25	5
	13	3	2
	14	3.25	3
25	M+/-m	2.11+/-0.5	1.61+/-0.44
	P	не достоверно	не достоверно

Изменение речевых функций по отношению к двум
 обследованиям до начала терапии, через 4 и 8 недель
 лечения димебоном

5

10

15

20

25

Номера наблюдений	Длительность терапии	
	4 недели	8 недель
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	+1	+1
5	+0.5	+0.5
6	0	0
7	0	-1.5
8	-1	0
9	0	-1
10	0	-1
11	0	+1.5
12	+1	+0.5
13	+1	+1
14	0	-0.5
М+/-m	+0.18+/-0.14	+0.04+/-0.22
P	не достоверно	

Таблица 12

Характер распределения изменений по пунктам бб, в, г
шкалы, отражающим состояние речевых функций на фоне
лечения димебоном в течение 4 и 8 недель

Длитель- ность лечения	4 недели				8 недель					
	лег- кие	уме- рен.	выра- жен.	все- го	лег- кие	уме- рен.	выра- жен.	все- го		
10	Степень изменений									
15	Улуч- шение	абс.	1	3	-	4	3	3	-	6
	%	2.4%	7.14%	-	9.5%	7.14%	7.1%	-	14.3%	
	Ухуд- шения	абс.	-	1	-	1	1	2	1	4
	%	-	2.4%	-	2.4%	2.4%	4.8%	2.4%	9.6%	
20	Без изме- нений	абс.			23				19	
	%				54.8%				45.2%	
	X	абс.			14				13	
	%				33.3%				30.95	
25									%	

Пояснения к таблице:

легкие изменения - на 0.5 балла;
умеренные изменения - на 1 балл;
выраженные изменения - более, чем на 1 балл;
X - отсутствие изменений функций до и во время
терапии.

Таблица 13

Динамика выраженности депрессивных проявлений
у больных с оценкой депрессии не менее 1 балла
при первых 2-х обследованиях до начала лечения
и на фоне терапии димебоном

	№№	Оценки в баллах		
		до начала терапии	через 4 недели	через 8 недель
10	1	1.75	1	0.5
	2	1.5	0	0.5
15	3	1	0.5	0
	4	3	1	1
	5	1	0	0
	9	0	0	1
	11	1	1	1
20	14	1.75	2	1.5
	М+/-m	1.38+/-0.29	0.69+/-0.23	0.69+/-0.18
	P	не достоверно		<0.05

Таблица 14

Связь изменения когнитивных функций с изменениями
депрессивных проявлений через 4 и 8 недель лечения
димебоном

5

10

15

20

25

30

№№	Через 4 недели		Через 8 недель	
	изменение когнитивных функций	изменение депрессивных проявлений	изменение когнитивных функций	изменение депрессивных проявлений
1	+1	+0.5	+3	+1.5
2	0	+1.5	+2	+1
3	+0.5	+0.5	+2	+1
4	+0.5	+2	+3	+2
5	+0.5	+1	+0.5	+1
6	0	0	+1.5	0
7	+2	0	+1	0
8	0	0	+0.5	0
9	0	0	0	-1
10	+1	0	+1	0
11	0	0	0	0
12	0	0	+0.5	+0.5
13	0	0	0	0
14	+0.5	0	+1	0
n	-0.02		0.8	
P	не достоверно		<0.01	

Таблица 15

Оценки выраженности раздражительности в баллах
до начала терапии димебоном, через 4 и 8 недель
лечения у больных с наличием этой симптоматики
в клинической картине

№№	Оценка в баллах		
	до начала терапии	через 4 недели	через 8 недель
10			
2	0.5	0	0
3	1.5	0	0
15			
4	1	0	0
5	1.75	2	0
7	0.5	0	0
10	0.75	0	1
13	2	1	1
20	M+/-m	1.14+/-0.21	0.43+/-0.28
	P	не достоверно	
			0.29+/-5.17
			<0.01

Таблица 16

Оценка интенсивности головных болей в баллах до начала
лечения, через 4 и 8 недель терапии димебоном
у больных с наличием этой симптоматики
в картине заболевания

№№	Оценка в баллах		
	до начала терапии	через 4 недели	через 8 недель
1	0.5	0.5	0
2	1	0	1
4	2	1	2
5	2.25	0	1.5
6	0.25	0	0.5
7	2.5	0	0
10	2.25	0	0
11	2.5	3	3
12	1	0	0
14	0	0	1
M+/-m	1.43+/-0.29	0.45+/-0.29	0.9+/-0.31
P	<0.05		не достоверно

ПРИЛОЖЕНИЕ

Результаты тестирования по шкале Е.Е.Букатиной
с соавторами

5

K1, K2 - обследования до начала терапии;
+(-) - улучшение (ухудшение) функции.

10

№№	1. Ориентировка в месте и времени					
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
15	1	1.5	1.5	-	1	+0.5
	2	1.5	2	-	1.5	-
	3	1	1	-	0.5	+0.5
	4	1.5	2	+0.5	1	+0.5
	5	2	3	-	2	-
20	6	2	2	-	2	-
	7	3.5	2	-	3	-
	8	1.5	2	-	1.5	-
	9	2	2	-	2	-
	10	1	0	+1	0	+1
25	11	2	2	-	2	-
	12	3	3.5	-	3	-
	13	2	2.5	-	2	-
	14	0.5	0.5	-	0.5	-

- 36 -

№№	2. Ориентировка в пространстве						
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.	
5	1	1	2	0	+1	0	+1
	2	0.5	0	0	-	0	-
	3	0	0	0	-	0	-
	4	0	0	0	-	0	-
	5	1.5	1.5	1	+0.5	+1	+0.5
10	6	0	0	0	-	0	-
	7	1	0	0	-	0	-
	8	0	0.5	0	-	0	-
	9	1.5	1.5	1.5	-	1.5	-
	10	0	0	0	-	0	-
15	11	0.5	0	0.5	-	0	-
	12	1	1.5	1.5	-	1	-
	13	1	0	0	-	0	-
	14	0	0	0	-	0	-

№№	3. Память на прошлое						
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.	
20	1	2	1.5	1.5	-	1	+0.5
	2	3	2	3	-	1.5	+0.5
	3	1	1	1	-	0.5	+0.5
	4	2	2	2	-	1	+1
	5	2.5	3	3	-	3	-
	6	2.5	1.5	2.5	-	2	-
30	7	4	4	3	+1	3	+1
	8	1.5	2	2	-	1.5	-
	9	3	3	3	-	3	-
	10	1	1.5	1	-	1.5	-
35	11	3	2	2	-	2	-
	12	3	4	3.5	-	3	-
	13	4	2.5	3	-	3	-
	14	1.5	1.5	1.5	-	1	+0.5

- 37 -

№№	4. Память на настоящее					
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
5	1	2.5	1.5	-	1	+0.5
	2	2.5	2	-	1	+1
	3	1	1	-	0.5	+0.5
	4	2	2.5	-	1.5	+0.5
	5	3	3.5	-	3	-
10	6	3	2.5	-	2	+0.5
	7	3.5	2.5	-	3	-
	8	2	2	-	1.5	+0.5
	9	2.5	3	-	2.5	-
	10	1.5	1	-	1	-
15	11	3	2	-	2	-
	12	3.5	4	-	3	+0.5
	13	4	3	-	3	-
	14	1	1	-	1	-

№№	5. Жизнь в прошлом					
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
20	1	1.5	1	-	0.5	+0.5
	2	1.5	2	-	1	+0.5
	3	1	1.5	+0.5	0.5	+0.5
	4	1.5	1.5	-	0.5	+1
	5	2	3	-	3	-
25	6	2	2	-	1	+1
	7	3	3	+1	3	-
	8	1.5	2	-	1.5	-
	9	3	2.5	-	2.5	-
	10	0.5	1	-	0.5	-
30	11	2	2	-	2	-
	12	3	3	-	3	-
	13	3	2	-	2.5	-
	14	1	1	0.5	0.5	+0.5

- 38 -

№№	6б. Трудности нахождения слов						
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.	
5	1	0.5	0	0	-	0	-
	2	1	0	0	-	0	-
	3	0	0	0	-	0	-
	4	0	0	0	-	0	-
	5	0	1.5	1	-	0	-
10	6	0.5	0	0	-	0	-
	7	2.5	1	1.5	-	1.5	-
	8	0	0	0	-	0	-
	9	0	0.5	0.5	-	0	-
	10	0	0	0	-	0	-
15	11	0.5	0	0	-	0	-
	12	2	2.5	2	-	2	-
	13	1	0	0	-	0	-
	14	1	1.5	1	-	2	-0.5

20	№№	6в. Называние предметов					
		K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
	1	0	0	0	-	0	-
	2	0	0	0	-	0	-
	3	0	0	0	-	0	-
	4	0	0	0	-	0	-
	5	1.5	2	1	+0.5	1	+0.5
25	6	0	1.5	0	-	0	-
	7	3	2	2	-	2	-
	8	1	0	0	-	0	-
	9	0	1	1	-	0	-
	10	0	0	0	-	0	-
30	11	1	1	1	-	0	+1
	12	2	2	1	+1	1.5	+0.5
	13	2	1	2	-	1	-
	14	2	2	2	-	2	-
	35						

- 39 -

№№	6г. Выполнение инструкций					
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
1	0	0	0	-	0	-
2	0	2	0	-	0	-
3	0	0	0	-	0	-
4	1	1	0	+1	0	+1
5	1	2	1	-	1	-
6	1	1	1	-	1	-
7	1	0.5	1	-	2.5	-1.5
8	0	0	1	-1	0	-
9	0	0	0	-	1	-1
10	0	0	0	-	1	-1
11	1	-0.5	0.5	-	0	+0.5
12	1	3	2	-	1	-
13	1	1	0	+1	0	+1
14	0	0	0	-	0	0

№№	7. Концентрация					
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
1	1	2	1.5	-	1	-
2	2	1	1.5	-	1	-
3	0.5	0	0	-	0	-
4	2	0.5	1	-	1	-
5	*	3	3	-	3	-
6	1.5	2	2	-	2	-
7	3.5	4	3	+0.5	3.5	-
8	1	1.5	2	-0.5	2	-0.5
9	1	1.5	1	-	1	-
10	1	1.5	1	-	1	-
11	3	3	3	-	2.5	+0.5
12	3	3.5	3	-	4	-0.5
13	1.5	3	2	-	2	-
14	0.5	0.5	0.5	-	0.5	-

* - Больная отказалась отвечать на вопросы

- 40 -

№№	86. Пониженное настроение						
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.	
5	1	1.5	2	1	+0.5	0.5	+1.5
	2	1.5	1.5	0	+1.5	+0.5	+1
	3	1	1	0.5	+0.5	0	+1
	4	3	3	1	+2	1	+2
	5	1	1	0	+1	0	+1
10	6	0	1	0	-	0	-
	7	0	1	0	-	0	-
	8	0	0	0	-	0	-
	9	0	0	0	-	1	-1
	10	0	0	0	-	0	-
15	11	1	1	1	-	1	-
	12	1	0.5	0.5	-	0	+0.5
	13	1	0	1	-	1	-
	14	2	1.5	2	-	1.5	-

№№	9. Бред						
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.	
20	1	0	0	0	-	0	-
	2	0	0	0	-	0	-
	3	0	0	0	-	0	-
	4	2	1.5	1	+0.5	0	+1.5
	5	1	1.5	0	+1	1.5	0
	6	1	0	0	-	0	0
	7	2.5	1	1	-	1	-
30	8	2	2	2.5	-0.5	2	-
	9	1	2	1.5	-	1.5	-
	10	0	1	0	-	1	-
	11	1	0	0	-	0	-
	12	2	0	0	-	0	-
	13	2	2	2	-	0	+2
	14	0	0	0	-	0	-

- 41 -

№№	13. Раздражительность					
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
1	0	0	0	-	0	-
2	0	0.5	0	-	0	-
3	1.5	1.5	0	+1.5	0	+1.5
4	1	1	0	+1	0	+1
5	2	1.5	2	-	0	+1.5
6	0	0	0	-	0	-
7	0	1	0	-	0	-
8	0	0	0	-	0	-
9	0	0	0	-	0	-
10	1	0.5	0	+0.5	+1	-
11	0	0	0	-	0	-
12	0	0	0	-	0	-
13	2	2	1	+1	1	+1
14	0	0	0	-	0	0

20	№№	14. - Беспокойство.					
		K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
	1	0.5	0	0	-	0	-
	2	1	0	0	-	0	-
	3	1	0.5	0	+0.5	0	+0.5
	4	1	1	0	+1	0	+1
	5	0	1	1	-	0	-
25	6	0.5	0	0	-	0	-
	7	0	0	0	-	0	-
	8	0	1	1	-	1	-
	9	0	0	1	-1	0	-
	10	0	1.5	0	-	1	-
30	11	0	0	1	-1	0.5	-0.5
	12	0	0	0	-	0	-
	13	0	0	0	-	0	-
	14	0	0	0	-	0	-
	35	14	0	0	0	-	0

- 42 -

№№	15. Астения					
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
5	1	0.5	0	-	0	-
	2	0.5	1	-0.5	0.5	-
	3	0	0.5	-	0	-
	4	0	1	-1	0	-
	5	0	0	-	0	-
10	6	0.5	0	-	0	-
	7	0	0	-	0	-
	8	0	0	-	0	-
	9	0	0	-	0	-
	10	0	0	-	0	-
15	11	0	0	-	0	-
	12	1.5	0	-	0	-
	13	0	0	-	0	-
	14	0	0	-	0	-

№№	16. Головная боль					
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
20	1	1	0.5	-	0	-
	2	1	0	+1	1	-
	3	0	0	-	0	-
	4	2	1	+1	2	-
	5	2.5	0	+2	1.5	+0.5
25	6	0	0.5	-	0.5	-
	7	2	0	+2	0	+2
	8	0	0	-	0	-
	9	0	0	-	0	-
	10	3	0	+1.5	0	+1.5
30	11	3	3	-	3	-
	12	2	0	-	0	-
	13	0	0	-	0	-
	14	0	0	-	1	-1

- 43 -

№№	17. Головокружение					
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.
1	0	2	0.5	-	0	-
2	1	0	0	-	0	-
3	1.5	0.5	1	-	1.5	-
4	1	1	1	-	3	-2
5	0	0	0	-	2	-2
6	0	0	0	-	0	-
7	2	1	0	+1	0	+1
8	0	0	0	-	0	-
9	1	1	2	-1	1	-
10	0	0	0	-	0	-
11	0	0.5	2.5	-2	1	-0.5
12	3	2	3	-	1	+1
13	0	0	0	-	0	-
14	0	0	0	-	0	-

№№	18. Слезливость						
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.	
20							
	1	1	1	-	0	+1	
	2	2	3	0	+2	0	+2
	3	0	0	0	-	0	-
25	4	0	0	0	-	0	-
	5	1	0	0	-	0	-
	6	0	0	0	-	0	-
	7	1	0	0	-	0	-
	8	0	0	0	-	0	-
30	9	0	0	0	-	0	-
	10	0	1	0	-	0	-
	11	0	0	0	-	0	-
	12	0	0	0	-	0	-
	13	0	0	0	-	0	-
35	14	0	0	0	-	0	-

- 44 -

№№	19. Спонтанная активность						
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.	
5	1	1	2.5	1.5	-	1	-
	2	2	1	1	-	1.5	-
	3	0.5	0.5	0.5	-	0	-
	4	2	2	2	-	1	+1
	5	1	1	1	-	1	-
10	6	1	2	1	-	1	0
	7	2	1	1	-	1	-
	8	1.5	0	1	-	1	-
	9	2	2	2	-	2	0
	10	0	0	0	-	0	-
15	11	2	2	2	-	2	-
	12	3	3	3	-	4	-1
	13	2	1	2	-	1	0
	14	0	0	0	-	0	-

№№	20. Элементарное самообслуживание						
	K1	K2	4 нед.	Изм.	8 нед.	Изм.	
20	1	0	0	0	-	0	-
	2	0	0	0	-	0	-
	3	0	0	0	-	0	-
	4	0	0	0	-	0	-
	5	0	0	0	-	0	-
	6	0	0	0	-	0	-
	7	0	0	0	-	0	-
	8	0	0	0	-	0	-
30	9	1	1	0	+1	0	+1
	10	0	0	0	-	0	-
	11	0	0	0	-	0	-
	12	1	0.5	1	-	2	-1
35	13	0	0	0	-	0	-
	14	0	0	0	-	0	-

- 45 -

Пункт 10. Слуховые галлюцинации на всем протяжении исследования не наблюдались.

Пункт 11. Зрительные галлюцинации наблюдались в течение нескольких дней у одной больной (набл. 9) на 4-й неделе терапии.

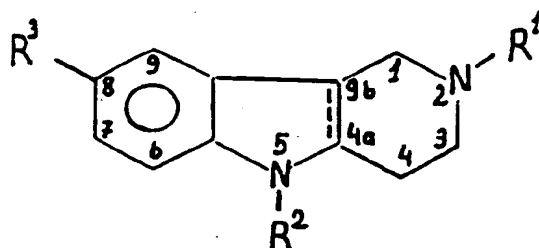
Пункт 12. Сенильная спутанность отмечалась у одной больной (набл. 11) в начале терапии при подъеме артериального давления.

Пункт 21. Контроль сфинктеров ни в одном наблюдении не был нарушен на протяжении всего срока лечения.

- 46 -

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Применение производных гидрированных пиридо
/4,3-b/ индолов формулы (1).



в которой:

R₁ представляет Me, Et или PhCH₂;

R₂ представляет H, PhCH₂ или 6-Me-3-Py-(CH₂)₂-;

R₃ представляет H, Me или Br;

сплошная линия и сопровождающая ее пунктирная линия, т.е. --- представляют одинарную или двойную связь;

при условии, что:

a) когда --- обозначает одинарную связь, тогда

R₁ = R₃ = Me; R₂ = H; и соединение находится в форме (+) цис-изомера; или

b) когда --- обозначает двойную связь, тогда

i) R₁ = Et или PhCH₂, R₂ = R₃ = H,

ii) R₁ = R₃ = Me; R₂ = PhCH₂,

iii) R₁ = Me; R₂ = 6-Me-3-Py-(CH₂)₂-, R₃=H,

iv) R₁ = R₃ = Me; R₂ = 6-Me-3-Py-(CH₂)-,

v) R₁ = Me; R₂ = H, R₃ = H или Me,

vi) R₁ = Me; R₂ = H, R₃ = Br,

и их солей с фармацевтически приемлемыми кислотами и кватернизованных производных в качестве средств для лечения нейродегенеративных заболеваний.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 96/00306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC ⁶ : A51K 31/475 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC ⁶ : A61K 31/43, 31/47, 31/475, C07D 471/04 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SU, A, 592359 (INOSTRANNAYA FIRMA "ENDO LABORATORIS INK.") 25 January 1978 (25.01.78)	1
A	SU, A, 665804 (INOSTRANNAYA FIRMA "ENDO LABORATORIS INK.") 30 May 1979 (30.05.79)	1
A	SU, A, 1138164 (K.S. SHADURSKY et al) 7 February 1985 (07.02.85)	1
A	SU, A, 873883 (INOSTRANNAYA FIRMA "PFAIZER INK.") 18 October 1981 (18.10.81), column 1-4, 21-22	1
A	SU, A3, 1442074 (AMERIKAN KHOUM PRODAKTS KORPOREISHN) 30 November 1988 (30.11.88)	1
A	SU, A1, 1816451 (KHARKOVSKY GOSUDARSTVENNY FARMATSEVTI-CHESKY INSTITUT) 23 May 1993 (23.05.93), page 1	1
A	WO, A1, 94/06428 (THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION) 31 March 1994 (31.03.94), claims 1, 5	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 January 1997 (13.01.97)		Date of mailing of the international search report 17 February 1997 (17.02.97)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 96/00306

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, A1, 93/20820 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 28 October 1993 (28.10.93)	1

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №

PCT/RU 96/00306

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A51K 31/475

Согласно международной патентной классификации (МПК-6)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-6:

A61K 31/43, 31/47, 31/475, C07D 471/04

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	SU, A, 592359 (ИНОСТРАННАЯ ФИРМА "ЭНДО ЛАБОРАТОРИС ИНК.") 25 января 1978(25.01.78)	1
A	SU, A, 665804 (ИНОСТРАННАЯ ФИРМА "ЭНДО ЛАБОРАТОРИЗ ИНК.") 30 мая 1979(30.05.79)	1
A	SU, A, 1138164 (К.С.ШАДУРСКИЙ и другие), 07 февраля 1985(07.02.85)	1
A	SU, A, 873883 (ИНОСТРАННАЯ ФИРМА "ПФАЙЗЕР ИНК."), 18 октября 1981(18.10.81), столбцы 1-4, 21-22	1
A	SU, A3, 1442074 (АМЕРИКАН ХОУМ ПРОДАКТС КОРПОРЕЙШН), 30 ноября 1988(30.11.88)	1
A	SU, A1, 1816451 (ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ФАРМА- ЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ), 23 мая 1993(23.05.93), с.1	1

☒ последующие документы указаны в продолжении графы С. данные о патентах-аналогах указаны в приложении

Особые категории ссылочных документов:	1
"А" документ, определяющий общий уровень техники	более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее	"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень
"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.	"У" документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории
"Р" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	"&" документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске
13 января 1997(13.01.97)	17 февраля 1997(17.02.97)

Наименование и адрес Международного поискового органа:	Уполномоченное лицо:
Всероссийский научно-исследовательский институт институт государственной патентной экспертизы, Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1	И.Агапитова
Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА	Телефон №: (095)240-5888

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №

PCT/RU 96/00306

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
-----------	---	----------------------

A	WO, A1, 94/06428 (THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION) 31 марта 1994(31.03.94), п.1, 5 формулы	1
---	---	---

A	WO, A1, 93/20820 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 28 октября 1993 (28.10.93)	1
---	--	---

N. S. ZEFIROV, A. Z. AFANAS'EV, S. V. AFANAS'EVA, S. O. BACHURIN,
S. E. TKACHENKO, V. V. GRIGORIEV, M.A.YOROVSKAYA,
V.P.CHETVERIKOV, E. E. BUKATINA, I. V. GRIGORIEVA,



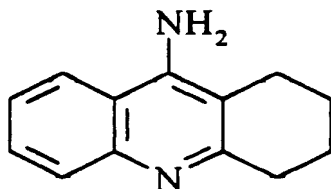
AGENT FOR TREATING NEURODEGENERATIVE DISORDERS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention pertains to the use of chemical compounds in medicine, more specifically, to the use of the compounds selected from hydrogenated pyrido[4,3-b]indoles for the treatment of neurodegenerative diseases, and especially Alzheimer's disease (AD), due to the discovery of new properties intrinsic to these compounds.

THE BACKGROUND OF THE INVENTION

Alzheimer's disease is currently one of the severest and widely spread neurodegenerative diseases. The most traditional approach to the treatment of this disease is compensatory therapy based on the compensation of the cholinergic system functions which are reduced in Alzheimer's disease. One of the therapeutic agents used in the alleged method of treatment is tacrine hydrochloride (hereinafter referred to as tacrine) which is 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine hydrochloride represented by the formula (A):



-HCl-

(A)

The mechanism of action of the said agent involves inhibiting choline esterase (Volger B.W. "Alternatives in the treatment of memory loss in patient with Alzheimer's disease. (Clinical Pharmacy. 1991 June 10 (6): 447 - 56). As for the choline esterase inhibiting activity, tacrine is an analogue of the world famous physostigmine and is a traditional anticholine esterase agent. However, the treatment with tacrine is not always effective. Besides, tacrine tends to cause undesirable side-effects.

A wide range of neurological diseases such as Alzheimer's disease, Huntington chorea, amiotrophic lateral sclerosis as well as brain ischemia are known to be associated with an excitotoxic effect of neuromediator excitatory amino acids (EAA) such as glutamate and aspartate (Excitatory Amino Acids and Drug Research, Ed. by M.R. Szewczak N.I. Hrib Alan R. Liss, Inc., New York, 1989, p.380; The NMDA Receptor. Eds. Watkins & Collingridge G., 1989, IRL Press). In accordance with this mechanism, hyperexcitation of neurones in prolonged activation of their N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors with glutamate results in an excessive entry of potassium ions into the cell which initiates a number of pathological metabolic processes finally causing the death of nerve cells (Mattson, Neurone, 1990, v.2, p.105, Mill S. Kater, Neuron, 1990, v.2, p.149; Saitch et al, Lab Suvest. 1991, v.64, p.596).

More specifically in Alzheimer's disease, death of numerous neurones is believed to occur as follows. An endogenic oligopeptide, such as β -amyloid, is a neurotoxic factor inducing neurodegenerative processes in the neurones. β -Amyloid is present in the neurotic plaques abundantly located on the surface of the brain of the patients suffering from Alzheimer's disease (Prelli et al., - J.Neurochem., 1988, v.51, p.648; Yanuer et al., - Science, 1990, v.250, p.279). As shown by the investigations of recent years, β -amyloid significantly enhances the excitotoxic effect of glutamate which is effected through the NMDA-receptor system (Koh et al., Brain Res., 1990, v.533, p.315; Mattson et al., - J. Neurosci., 1992, v. 12, p.376). As a result, the glutamate mediator concentrations nontoxic under normal conditions become toxic for neurones under conditions of the developing β -amyloid dose and cause their death.

In this connection, the search for effective antagonists of the brain NMDA-receptors capable of preventing the realization of the neurotoxic effect of EAA appears to be an original and promising approach to creation of neuroprotectors of a wide spectrum of activity including agents which can prevent the development of Alzheimer's disease and

be useful for treatment of such diseases as Alzheimer's disease (Maragos W.F. et al., Trends Neurosci., 1987, No. 10, p.65).

A well known NMDA receptor antagonist is 2-amino-5-phosphonovaleric acid (AP5) (Evans et al., - Brit. J. Pharmacol., 1982, v.75, p.65). The main disadvantage of AP5 compound is a side neurotoxic effect (such as the disturbance of coordination of movement, a sedative effect) which becomes apparent when the said compound is used in the doses in which it produces anti-NMDA effect ($ED_{50} = 190$ mg/kg) (Grigoriev et al. Chim. Pharm. Journal, 1988, No.3, p. 275-277). An intensive search for and trials of the agents having the anti-NMDA properties is currently under way for treatment of said disease. However, such agents are actually not available in clinics thus far.

SUMMARY OF THE INVENTION

The object of the invention is to provide compounds having a high anti-NMDA activity and producing no side- and toxic effects.

As one of the approaches is the search for such agents the inventors have tried to reveal new unexpected (in this case, anti-NMDA) properties in the known chemical compounds which are not due to the chemical structure of the compounds.

The inventors have carried out large-scale investigations of some known compounds which are tetra - and hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole derivatives manifesting a wide spectrum of biological activity. In the series of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoles the following types of activity were found: antihistamine activity (OS-DE NN 1.813 229, December 6, 1968; 1.952.80, October 20, 1969), central depressive and antiinflammatory activity (USP No.3 718.657 December 13, 1970), neuroleptic activity (Herbert C.A., Plattner S.S., Welch W.N. - Mol.Pharm. 1980, v.17, N 1, p.38-42) and others. 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole derivatives show psychotropic (Welch W.H., Herbert C.A., Weissman A., Koe K.B. J.Med.Chem., 1986, vol.29, No. 10, p.2093-2099), antiaggressive, antiarrhythmic and other types of activity.

Several drugs such as diazoline (mefhydroline), dimebon, dorastine, carbidine(dicarbene), stobadine, hevotroline based on tetra- and hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole derivatives are being manufactured. Diazoline(2-methyl-5-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride) (Klyuev M.A., Drugs, used in "Medical Pract.", USSR, Moscow, "Meditsina" Publishers, 1991, p.512) and dimebon

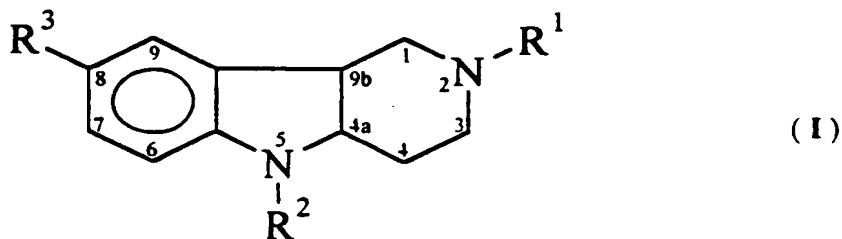
(2,8-dimethyl-5-(2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride) (M.D. Mashkovsky, "Medicinal Drugs" in 2 vol. Vol. 1 - 12th Edition, Moscow, "Meditzina" Publishers, 1993, p.383) as well as its closest analogue dorastine(2-methyl-8-chloro-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride) (USAN and USP dictionary of drugs names (United States Adopted Names, 1961-1988, current US Pharmacopeia and National Formular for Drugs and other nonproprietary drug names), 1989, 26th Edition., p.196) are known as antihistamine drugs; carbidine (dicarbine) (cis(±)-2,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride) is a national neuroleptic agent having an antidepressive effect (L.N. Yakhontov, R. G. Glushkov, Synthetic Drugs, ed. by A.G. Natradze, Moscow, "Meditzina" Publishers, 1983, p.234-237), and its (-)-isomer, stobadine, is known as an antiarrhythmic agent (Kitlova M., Gibela P., Drimal J., Bratisl. Lek.Listy, 1985, vol.84, No.5, p.542-549); hevotroline (8-fluoro-2)(3-(3-pyridyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole dihydrochloride) is an antipsychotic and anxiolytic agent (Abou - Gharbi M., Patel U.R., Webb M.B., Moyer J.A., Ardnee T.H., J. Med. Chem., 1987, vol.30, p.1818-1823).

However no NMDA receptor antagonists have been found so far among tetra- and hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole derivatives.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The inventors have quite unexpectedly found that such properties are endowed for hydrogenated pyrido[4,3-b]indole derivatives. It has been found in particular, that a number of known hydrogenated pyrido[3,4-b]indole derivatives has NMDA antagonist properties, which makes them useful for treating neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease.

The said compounds can be represented by a general formula (I):



wherein R_1 is Me, Et or PhCH_2 ;

R_2 is H, PhCH_2 or 6-Me-3-Py- $(\text{CH}_2)_2$;

R_3 is H, Me or Br;

the solid line accompanied by the dotted line, i.e. --- represents a single or double bond and salts thereof with pharmacologically acceptable acids, provided that

(a) when --- represents a single bond, then

$R_1 = R_3 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; and the compound is in the form of a cis (\pm) isomer; or

(b) when --- represents a double bond, then

(i) $R_1 = \text{Et}$ or PhCH_2 , $R_2 = R_3 = \text{H}$,

(ii) $R_1 = R_3 = \text{Me}$, $R_2 = \text{PhCH}_2$,

(iii) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = 6\text{-Me-3-Py-}(\text{CH}_2)_2$, $R_3 = \text{H}$,

(iv) $R_1 = R_3 = \text{Me}$, $R_2 = 6\text{-Me-3-Py-}(\text{CH}_2)_2$,

(v) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$ or Me,

(vi) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Br}$,

and salts thereof with pharmacologically acceptable acids and quaternized derivatives.

All the above compounds are known from the art and comprise the following specific compounds:

1. 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;
2. 2,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole and its methyl iodide;
3. cis(\pm) 2,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole and its dihydrochloride;
4. 2-methyl-8-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole and its hydrochloride;
5. 2-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;
6. 2-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole;
7. 2,8-dimethyl-5-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole and its hydrochloride;
8. 2-methyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole and its sesquisulfate monohydrate;
9. 2,8-dimethyl-5-[2-(6-methyl-3-pyridyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole and its dihydrochloride.

5

The information of the compounds listed above can be obtained from the publications referred to below.

The synthesis of the compound No. 1 is described by U. Horlein in Chem. Ber., 1954, Bd. 87, hft 4, p. 463-472. The preparation of the compounds No. 2, 4 and 5 and the information that the properties of serotonin antagonists are disclosed by C.J. Cattanach, A. Cohen and B.H. Brown in J. Chem. Soc. (ser. C) 1968, 1235-1243. The preparation of methyl iodide of the compound No. 2 is described by M.A. Yurovskaya and I.L. Rodionov in Khim. Geterots. Soed., 1981, No. 8, p. 1072-1078. The data on the preparation and the neuroleptic properties of the compound No. 3 can be found in the publication by L.N. Yakhontov and R.G. Glushkova Synthetic Drugs (edited by A.G. Natradze), Moscow, "Meditsina Publishers", 1983, p. 234-237. The synthesis of the compound No. 6 is described in the article by N.P. Buu-Hoi, O. Roussel, P. Jacquignon, J. Chem. Soc., 1964, No. 2, p. 708-711. The synthesis of the compound No. 7 is described by N.F. Kucherova and N.K. Kochetkov in J. Obshch. Khim., 1956, v. 26, p. 3149-3154, and the preparation of the compounds No. 8 and 9 is reported by A.N. Kost, M.A. Yurovskaya and T.M. Mrlnikova in "Khim. Geterots. Soed.", 1973, No. 2, p. 207-212.

The fact that the compounds of the formula (I) exhibit anti-NMDA activity is confirmed by the results of the biological experiment that was carried out.

THE PROCEDURE OF THE EXPERIMENT

The experiment was conducted in white non-inbred male mice of 20 - 24 g weight. A solution of the test agent in 0.2 ml of 5% aqueous dimethylsulfoxide was injected intraperitoneally 40 minutes before the injection of NMDA into the lateral vehicle of the brain. Mice had been prepared beforehand for the experiment: a skin flap on the head was removed under ether anesthesia and a hole was bored in the skull by a fine drill. 0.1 μ g of NMDA in a volume of 1.4 μ l was injected with a microsyringe. The microsyringe needle was immersed to a depth of 2.5 mm. After the operation, the wound was treated with a 2% novocaine solution. After recovery from the anesthesia, the mice showed signs of pain disturbance. The accuracy of NMDA injection was monitored by injection of methylene blue. Two to 4 hours after the operation, the mice were used for a pharmacological experiment.

The animals inoculated with a saline solution were used as control. In the control group the injection of NMDA into the lateral ventricle in a dose of 0.1 μ g per mouse caused run, jumps, convulsions and then the death of the animals. In the experimental groups the preinjection of the test substances prevented the development of convulsions and death of the animals.

Each dose of the agent was tested in a group of 6 - 8 animals. The ED₅₀ value (the dose of the agent preventing the development of convulsions and the death of 50% of the animals) was determined by a probit-analysis method (Litchfield J.T., Wicoxon F.J. - Pharmacol.Exp. Therap., 1949, v. 96, p. 99-114).

The closest prior art agent tacrine characterized above and the known compound AP-5 exhibiting the anti - NMDA activity were tested for comparative purposes.

The test results are summarised in Table A.

TABLE A

No	R ₁	R ₂	R ₃	Salt	ED ₅₀ (mg/kg, i.p)
1	Me	H	H	-	30 \pm 4
2	Me	H	Me	-	16 \pm 4
3	Me	H	Me	MeJ	~ 40
4*	Me	H	Me	2HCl	31 \pm 7
5	Me	H	Br	HCl	29 \pm 5
6	Et	H	H	-	45 \pm 6
7	PhCH ₂	H	H	-	43 \pm 5
8	Me	PhCH ₂	Me	HCl	45 \pm 5
9	ME	6-Me-3-Py-(CH ₂) ₂ -	H	1.5H ₂ SO ₄ ·H ₂ O	22 \pm 4
10**	ME	6-Me-3-Py-(CH ₂) ₂ -	Me	2HCL	42 \pm 6
11	Tacrine				not active
12	AP-5				190 \pm 20

i.p. - intraperitoneally

- the "carbidine" agent (hexahydro derivative, cis (\pm)-isomer; the remaining compounds are tetrahydro derivatives)
- * - the "dimebon" agent

It follows from Table A, that the compounds according to the invention have an anti-NMDA activity expressed as ED_{50} in the range of 16 - 45 mg/kg by intraperitoneal inoculation, i.e. in the pharmacologically acceptable range, and do not show any appreciable neurotoxic effect in the investigated doses.

Thus, the marked NMDA-antagonist properties found in the compounds of formula (I) permit a conclusion on the potential usefulness of the said compounds in the treatment of neurodegenerative diseases, and in particular, Alzheimer's disease.

The "dimebon" agent (compound No.10) which is used in medicine as an antiallergic agent (Inventor's Certificate No. 1138164, IP Class A61K 31/47,5, C07 D 209/52, published on February 7, 1985) was also clinically tested as an agent for treatment of Alzheimer's disease. The carbidine agent (compound No.4) is less suitable for preliminary clinical tests due to its obvious psychotropic effect capable of masking some manifestations of positive treatment results. Dimebon is non-toxic and does not show any negative side-effects.

The test was carried out under the direct supervision by two of the inventors, namely E.E. Bukatina and V.Grigorieva in 14 patients who agreed to take part in the tests, 13 of whom lived in boarding house for senile persons and one patient lived with her family.

The data on the patients (age, sex, place of observation and duration of the disease) are presented in Table 1.

Alzheimer's disease was diagnosed on the basis of criteria ICD-10 NINCDS ADRDA.

The information on the onset and the course of the disease in 7 patients was given by their closest relatives. Six patients (observations 1, 2, 3, 7, 9 and 12) living in the boarding house had no relatives or other persons who could give any information on the time of onset of the first symptoms and the pattern of the course of the disease. However, it is apparent from the medical charts of all the patients that the very first examinations by the doctors revealed distinct disturbances of memory which increased with time. No sharp

changes in the condition of the patients during their in the boarding house were found and recorded in the available medical documents and in the doctor's conclusions in the outpatient clinics where the patients had been examined before admission to the boarding house.

From what has been stated above as well as the clinical features of dementia suggested Alzheimer's disease which had started before the admission to the boarding house. In one female (observation 10) progressive decline of memory was noted in the boarding house almost 2 years after her admission.

Dementia of different degree, from the initial to marked manifestations, was found in all cases of the beginning of the investigation. The clinical diagnosis was confirmed by computer tomography (CT) of the brain.

Dimebon in the form of tablets (comprising 10 mg of dimebon, 30 mg of lactose, 5 mg of magnesium stearate was prescribed for oral administration in a dose of 0.02 g three times a day. The patients living in the boarding house received dimebon for 58 days. A patient (observation 14) who was under outpatient observation continued taking the agent for a month after the completion of the tests.

Before treatment with dimebon, and at 4 and 8 weeks after treatment the patients were examined according to Hazegawa's scale and the inventors' scale ("Social and Clinical Psychiatry", 1992, No.4, pp.29-37) which includes the following items:

- (1) orientation in locality, time, immediate surroundings and one's own personality;
- (2) orientation in space;
- (3) memory for the past;
- (4) memory for the present;
- (5) "life in the past";
- (6) (a) articulation, (b) difficulty in finding words, and distortion of words; (c) naming of objects; (d) following instructions;
- (7) concentration (of attention);
- (8) an affective sphere: (a) high spirits, (b) low spirits;
- (9) delirium;
- (10) hearing hallucinations;
- (11) visual hallucinations;

- (12) senile or senile-like confusion (when motion anxiety is accompanied by the revival of the past experience);
- (13) irritability;
- (14) anxiety;
- (15) asthenia;
- (16) headaches;
- (17) dizziness;
- (18) tearfulness;
- (19) spontaneous activity;
- (20) elementary self-service;
- (21) control of sphincters.

According to the Hazegawa's scale, the 0 score indicates the poorest result; on the contrary, according to the inventors' scale, the 0 score indicates the absence of a symptom 4 score indicates the greatest manifestation thereof. At the examination according to the inventors' scale, the degree of disturbance of some function proved to be between the two evaluation indices, the value was of intermediate type, e.g. 0.5, 1.5, or the like. Before the therapy was started, the patients had been independently examined by two doctors who used the inventors' scale. The examination during the treatment was carried out by the doctors using both the scales. The evaluation according to all the inventors' scale points during all the tests and their variations during the treatment with dimebon are given in the Appendix.

According to the inventors' scale, the degree of the disturbance of the cognitive functions was determined by a sum of evaluations according to the first 5 scale points reflecting the condition of memory, orientation and relation with the reality. The disturbance of speech was dealt with separately and was determined by a sum of evaluations according to items 6b-6d. No disturbances of articulation (item 6a) corresponding to peculiar disturbances of speech functions in Alzheimer's disease were observed in any cases.

Both absolute evaluations of the signs under investigation (the evaluation prior to treatment is a mean evaluation of the two examinations) and variations in them were analysed in the course of therapy. In doing so, only those changes that were beyond the

range of evaluations obtained in two pre-treatment examinations were taken into consideration.

The test results reflected the condition of the patients at the time of the examination. Any changes in the mental state observed in the interval between the tests and disappearing by the moment of examination according to the scale described in the section "Clinical Observations".

The statistical data processing was carried out by means of Student's t-test and Fisher's "Fi" criterion.

THE RESULTS

1. The examination according to Hazegawa's scale

The results obtained during the examination of the patients according to Hazegawa's scale are shown in Table 2.

The test results of 7 patients with relatively mild dementia are presented in Table 3. This group included the patients whose evaluation for each of the inventor's 5-point scale did not exceed 2.5 scores. In fact, only one of the patients had such score (observation 2) according to the 3rd scale point (memory for the past). All the other patients had lower scores.

As can be seen from Table 2, against the background of treatment with dimebon there is a trend for improvement which becomes more marked with an increase in the duration of the therapy.

Most close to the significant are the results obtained after 8-week course of treatment of the patients with mild dementia (Table 3): for $p < 0.05$, $t_{st} = 2.2$, $t_d = 2.1$.

2. The examination according to the inventor's scale

2.1. The results according to all the points of the inventor's scale are presented in Table 4.

2.2. Cognitive functions.

The evaluations of the cognitive functions (the sum of evaluations according to the first 5 points of the scale) are presented in Table 5 and their variations in the course of the therapy are shown in Table 6.

As in the case of examinations according to Hazegawa's scale, there was a trend to some improvement in the cognitive functions during the treatment with dimebon, which was more evident when the agent was administered for a longer period (Table 5).

The data of Table 6 clearly show that after 8 weeks of the therapy there was significantly better improvement in the cognitive functions than after 4 weeks.

Similar Tables (Tables 7 and 8) are provided for the patients who had mild dementia. It follows from these Tables, that in this group of patients there was not only significantly greater improvement in the cognitive functions after the 8-week course of treatment than after the 4-week course (like in the total group of patients), but also significantly different absolute values of the scores before treatment and after 8 weeks of dimebon administration.

The pattern of distribution of the variations according to the first 5 points of the scale reflecting the condition of the cognitive functions (Table 9) reveals the lack of impairments both after 4-week and 8-week treatment. There is also a trend for more improvements with a longer treatment. Slight improvements were significantly more frequent after 8 weeks of the treatment than after 4 weeks.

It may be assumed that 4-week treatment with dimebon produces positive results at least for the patients suffering from mild dementia. The inventors possess data on AD with a spontaneous course in 8 patients with mild dementia. These patients were observed in the Moscow Boarding House No. 20 in 1988 and given placebo for a month. These patients had received no therapy that could influence cognitive functions in AD.

By the degree of initial dementia (the mean sum of evaluations of two examinations according to the first 5 items of the scale prior to the test), both groups of the patients were comparable: 5.72 ± 0.39 score for the patients in the control group and 6.29 ± 0.7 score for those in the experimental group.

The comparison of the changes of cognitive functions of this and experimental group after 4 weeks showed the following: changes in the cognitive functions in these groups of patients during one month was 0.5 ± 0.14 in the experimental group and 0.12 ± 0.12 in the control group, $p < 0.01$.

2.3. Speech

The evaluation of speech functions (the sum of scores for items bb-6d) during dimebon therapy are presented in Tables 10 and 11.

The data in Table 10 show some trend for improvement of speech functions during the period of dimebon administration, which was slightly more evident in the prolonged treatment. The distribution pattern of the variations in items 6b-6d reflecting the condition of the speech functions is presented in Table 12.

2.4. Other scale values

During the test period none of the patients showed hearing or visual hallucinations (items 10 and 11), senile confusion (item 12) or disturbances of sphincter control (item 21).

As mentioned above, the results of the examinations by all the other items of the scale are presented in Table 4. The mean values in this Table have been calculated for the whole group of the patients examined. The dynamics of those pathological manifestations which according to the data presented in Table 4 have a trend for marked variations during the course of treatment with dimebon are dealt with in more detail below. Only those cases are analysed where the appropriate manifestations occurred prior to or during the treatment.

(a) Depression

Prior to the treatment, 11 patients had various depressive symptoms. At 4 weeks after the treatment with dimebon, in 5 patients (45%) the depression abated and there was not a single case of deterioration or emergence of depression. After 8 weeks of treatment, 6 patients showed an improvement (55%). One patient showed signs of aggravation.

The mean values in 12 patients with depressive manifestations prior to the treatment and after 4 and 8 weeks of the treatment were 1.1 ± 0.22 , 0.58 ± 0.18 and 0.58 ± 0.14 score, respectively.

The dynamics of depressive manifestations in patients suffering from evident depression prior to the treatment with dimebon (the scores were not less than 1 in both examinations) are presented in Table 13. As can be seen from the Table, abatement of depression was significant after 8 weeks of the treatment. In this case, after the course of the treatment with dimebon, there was a close correlation between the improved cognitive functions and abated depressive symptoms (Table 14): $r=0.8$, $p<0.01$.

The improvement in the values by Hazegawa's scale correlates with the abatement of depression after 8 weeks of treatment. After 8 weeks $r=0.63$ and $p<0.05$, and after 4 weeks $r=0.3$ and $p>0.05$.

(b) Delirium

During treatment with dimebon there was not a single case of the first emergence of delirium.

It can be seen from Table 4, that there is a certain trend for abatement of delirious symptoms during the course of treatment. In the analysis of similar relationships among 10 patients who had delirious symptoms prior to the treatment, no obvious differences were found, either. The mean values of delirium manifestations prior to the medical treatment and 4 and 8 weeks after the treatment were 1.28 ± 0.21 , 0.8 ± 0.33 and 0.7 ± 0.27 , respectively.

(c) Irritability

Not a single observation indicated the aggregation or emergence of irritability during the treatment with dimebon.

Prior to the treatment 7 patients showed irritability (Table 15). As can be seen from the Table, an appreciable reduction in irritability was noted after 8 weeks of the treatment.

(d) Headaches

10 patients complained headaches during the observation period. One of them (observation 14) had the first headaches in the 8th week of the treatment. The other 9 patients had headaches prior to the treatment. The analysis of variations in these symptoms after 4 and 8 weeks of the treatment in comparison with two examinations carried out before the beginning of the treatment showed no aggregation of headaches against the background of the therapy in these cases.

Five patients (50%) showed abatement or complete cessation of headaches after 4 weeks of treatment and 3 patients (30%) showed the same improvement after 8 weeks. The data on the dynamics of the intensity of headaches in the patients who suffered from them are presented in Table 16. They show that the abatement of headaches was observed 4 weeks after the treatment, and some intensification of these symptoms was observed after 8 weeks.

(e) Tearfulness

Prior to the treatment 5 patients suffered from tearfulness (3 patients showed slight tearfulness). After four weeks 4 female patients showed no signs of it and after 8 weeks not a single female patient suffered from tearfulness.

Prior to the medical treatment and after 4 and 8 weeks of the treatment the mean scores of tearfulness were 0.36 ± 0.18 , 0.2 ± 0.18 , and 0 ± 0.0 , respectively. All the differences are not significant.

3. Clinical observations

The pattern of the dynamics of the mental states of the patients during the treatment with dimebon registered in clinical observations is presented in Table 17.

Psychopathic-like symptoms (lack of restraint, touchiness, conflict making, evil-mindedness or aggressiveness) in all 7 patients who suffered from them decreased significantly during the first 2 weeks of therapy. A distinct antidepressive effect of the agent was also observed in 8 patients. One of them (observation 10) showed no lower spirits during the test period, but, as the medical staff reported, she had frequent dysphorias which ceased during dimebon administration. Besides, the patient herself (dementia was not profound in this case) constantly emphasized that her mood improved during the treatment.

Only one female patient (observation 14) showed no signs of abatement of depressive manifestations during the test period. This patient continued to take dimebon after the termination of the trial. On the 62nd day of the treatment she noted considerable improvement in her mood which persisted during a month while she was taking the medicinal preparation.

In most other cases normalization of the improvement of the affection occurred soon after the beginning of the therapy: in one patient (observation 7) on the 2nd day, in 2 patients (observations 4 and 10) on the 4th day, in 2 patients (observations 3 and 5) on the 7th or 8th day, in 3 patients (observations 2, 1, 13) on the 11th or 12th day. In two of these patients (observations 1 and 13) the spirits continued to improve and the effect attained after 8 weeks of the treatment was higher than that observed after 4 weeks.

4 patients (observations 1, 2, 7 and, 10) became more active and noted themselves that they experienced a sense of cheerfulness and freshness, 2 patients (observations 4 and

7) slept better, 4 patients (observations 1, 5, 6, and 7) complained of headaches much less frequently during the treatment, 8 patients (observations 1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, and 11) displayed a greater interest in what has happening around.

On the whole, the patients became calmer and more sociable, easier to deal with, they began acting and responding more adequately. In some cases (observations 1, 2, 4, 7, and 13) the entire appearance of the patients changed in the estimation of those who were observing them.

4. EEG Investigations

No changes in the EEG during the course of treatment were observed in any patients, except one (observation 12) who had experienced increase of focal Δ -waves and still greater retardation of the rhythm.

Six patients showed the following slight changes in the EEG during the treatment course: a tendency for a greater frequency of the main rhythm (observations 4 and 5), some intensification of the β -rhythm (observations 5 and 14) (positive dynamics), a great number of acute waves (observations 2 and 5) and paroxysmal symptoms (observation 10), the latter considered to be the negative dynamics. In observations 2, 11 and 14 the weakly positive dynamics of the EEG was manifested in weaker outbursts during hyperventilation and normalization of the zonal differences.

5. Blood and urea analysis

No pathologic changes in the hematological and biochemical statutes were found during the course of the treatment. There was a significant reduction in the amount of leukocytes (within normal limits) after 4 weeks of the treatment, $p < 0.05$. By the 8th week of the treatment the amount of leukocytes was normal again.

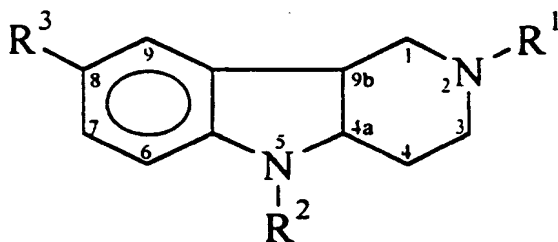
Conclusion

A pilot research of the effectiveness of dimebon in 14 patients suffering from Alzheimer's disease revealed definite positive effect of the agent on psychopatic-like and depressive manifestations. The examinations carried out using Hazegawa's scale and the inventor's scale revealed a significant improvement in cognitive functions especially in patients with mild dementia.

The results obtained in the studies attest the therapeutic activity of dimebon in the treatment of Alzheimer's disease.

THE CLAIMS

Use of the hydrogenated pyrido [4,3-b] indole derivatives of the formula (I)



wherein R_1 is Me, Et or PhCH_2 ;

R_2 is H, PhCH_2 or 6-Me-3-Py- $(\text{CH}_2)_2$;

R_3 is H, Me or Br;

provided that

(a) when $---$ represents a single bond, then

$R_1 = R_3 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$; and the compound is in the form of a cis (\pm) isomer; or

(b) when $==$ represents a double bond, then

(i) $R_1 = \text{Et}$ or PhCH_2 , $R_2 = R_3 = \text{H}$,

(ii) $R_1 = R_3 = \text{Me}$, $R_2 = \text{PhCH}_2$,

(iii) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = 6\text{-Me-3-Py-}(\text{CH}_2)_2$, $R_3 = \text{H}$,

(iv) $R_1 = R_3 = \text{Me}$, $R_2 = 6\text{-Me-3-Py-}(\text{CH}_2)_2$,

(v) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$ or Me,

(vi) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Br}$,

and salts thereof with pharmacologically acceptable acids and quaternary derivatives as the agents for the treatment of neurodegenerative diseases.

TABLE 1
Distribution of Patients
According to Age, Sex, Observation Place and Duration of the Disease

No	Age	Sex	Observation place	Residence time in boarding house	Duration of the disease
1	87	f	boarding house	2 years and 3 months	more than 2 years and 3 months
2	83	f	boarding house	6 months	more than 6 months
3	74	m	boarding house	1 year and 4 months	more than 1 year and 4 months
4	87	f	boarding house	1 year and 5 months	7 years
5	87	f	boarding house	2 years and 11 months	3 years
6	88	f	boarding house	1 year and 9 months	5 years
7	85	f	boarding house	1 year and 4 months	more than 1 year and 4 months
8	83	f	boarding house	1 year and 4 months	4 years
9	83	f	boarding house	1 year and 5 months	more than 1 year and 5 months
10	85	f	boarding house	3 years and 8 months	2 years
11	81	f	boarding house	1 year	1 year and a half
12	81	f	boarding house	1 year and 11 months	more than 1 year and 11 months
13	80	f	boarding house	2 years	9 years
14	64	f	out-patients clinic	-	9 years

TABLE 2
Evaluation according to Hazegawa's Scale Prior to and after 4 and 8 Weeks
of Treatment with Dimebon

Nos	Prior to med. treatment	After 4 weeks	After 8 weeks
1	14	22	19
2	14	13.5	20
3	24.5	24	28.5
4	19	26.5	25.5
5	2.5	2.5	4.5
6	12.5	13.5	15
7	2	7.5	2
8	11.5	14.5	23.5
9	15.5	14.5	9
10	25.5	19	25.5
11	7	13	9.5
12	3.5	2	4.5q
13	7	7	7
14	24.5	26	25
M+/-m	12.35+/-1.95	14.68+/-1.87	15.68+/-2.39
P		insignificant	insignificant

TABLE 3

**Evaluation according to Hazegawa's Scale Prior to and after 4 and 8 Weeks
of Treatment with Dimebon in Patients with Nonprofound Dementia**

Nos	Prior to med. treatment	After 4 weeks	After 8 weeks
1	14	22	19
2	14	13.5	20
3	24.5	24	28.5
4	19	26.5	25.5
8	11.5	14.5	23.5
10	25.5	19	25.5
14	24.5	26	25
M \pm m	19 \pm 2.04	20.79 \pm 1.85	23 \pm 1.17
P		insignificant	$t_d = 2.1$ $p \approx 0.05$ $t_{st} = 2.2$

TABLE 4

Mean Values according to All Points of the Inventor's Scale prior to and after 4 and 8 Weeks of the Demibon Treatment and Their Variations during the Treatment in Relation to Two Examinations prior to the Treatment

No	Mean values, scores			Changes during the course of the therapy, scores	
	prior to med. treatment	after 4 weeks	after 8 weeks	after 4 weeks	after 8 weeks
1	1.82+/-0.19	1.75+/-0.23	1.57+/-0.23	+0.11+/-0.07	+0.18+/-0.08
2	0.54+/-0.16	0.32+/-0.15	0.25+/-0.13	+0.11+/-0.07	+0.11+/-0.07
3	2.34+/-0.23	2.29+/-0.21	1.93+/-0.24	+0.07+/-0.07	+0.29+/-0.1
4	2.38+/-0.22	2.21+/-0.22	1.86+/-0.23	0+/-0	0.29+/-0.08
5	1.86+/-0.21	1.75+/-0.27	1.57+/-0.27	+0.14+/-0.08	0.29+/-0.1
6b	0.57+/-0.18	0.43+/-0.17	0.39+/-0.2	0+/-0	-0.04+/-0.03
6a	0.89+/-0.23	0.71+/-0.21	0.54+/-0.21	+0.11+/-0.07	+0.14+/-0.08
6g	0.64+/-0.17	0.46+/-0.16	0.54+/-0.19	-0.07+/-0.12	-0.07+/-0.18
7	1.9+/-0.27	1.75+/-0.26	1.75+/-0.3	0+/-0.5	-0.04+/-0.06
8b	0.95+/-0.22	0.5+/-0.16	0.46+/-0.14	+0.41+/-0.17	+0.43+/-0.2
9	0.91+/-0.2	0.57+/-0.29	0.5+/-0.19	+0.07+/-0.09	+0.25+/-0.17
13	0.57+/-0.19	0.21+/-0.15	0.14+/-0.09	+0.29+/-0.13	+0.36+/-0.16
14	0.38+/-0.09	0.29+/-0.12	0.18+/-0.1	-0.04+/-0.13	+0.07+/-0.09
15	0.13+/-0.06	0.18+/-0.1	0.04+/-0.03	-0.11+/-0.09	0+/-0
16	1.02+/-0.27	0.32+/-0.21	0.64+/-0.24	+0.54+/-0.21	+0.21+/-0.1
17	0.64+/-0.19	0.71+/-0.27	0.68+/-0.25	-0.14+/-0.17	-0.18+/-0.22
18	0.36+/-0.18	0.07+/-0.07	0.14+/-0.14	+0.14+/-0.14	+0.21+/-0.15
19	1.36+/-0.22	1.29+/-0.22	1.18+/-0.27	0+/-0	+0.04+/-0.11
20	0.13+/-0.08	0.07+/-0.07	0.14+/-0.4	+0.07+/-0.07	0+/-0.1

Notes to the Table

As can be seen from items 6a, 10, 11, 12, and 21, no disorders were found in any case. Here and hereinafter "+" denotes improvement, "-" denotes deterioration of function. No significant differences were found in any of the scale points.

TABLE 5

Values of Cognitive Function (Sum of Values according to First 5 Scale Points) Prior to and after 4 and 8 Weeks of Treatment with Demibon

Nos	Mean values of 2 examinations prior to the treatment	After 4 weeks	After 8 weeks
1	8	5.5	3
2	8.5	8.5	5
3	4.25	3.5	2
4	7.5	6.5	5
5	12.5	12	12
6	8.5	9.5	7
7	13.25	10	12
8	7.5	8	6
9	12	12	11.5
10	4.25	3	3
11	9	8.5	8
12	15	15	13
13	12	11	10.5
14	4	3.5	3
M+/-m	9.02+/-0.9	8.32+/-0.93	7.21+/-0.82
P		insignificant	insignificant

TABLE 6

Variations of Cognitive Function with Respect to Two Examinations Prior to and after 4 and 8 Weeks of Treatment with Demibon

Observation Nos	Duration of the treatment	
	4 weeks	8 weeks
1	+1	+3
2	0	+2
3	+0.5	+2
4	+0.5	+3
5	+0.5	+0.5
6	0	+1.5
7	+2	+1
8	0	+0.5
9	0	0
10	+1	+1
11	0	0
12	0	+0.5
13	0	0
14	+0.5	+1
M+/-m	+0.43+/-0.15	+1.14+/-0.26
P	< 0.05	

TABLE 7

**Values of Cognitive Functions Prior to and after 4 and 8 Weeks of Treatment with
Demibon in Patients with Unprofound Dementia**

Nos	Mean values of 2 examinations prior to the treatment	After 4 weeks	After 8 weeks
1	8	5.5	3
2	8.5	8.5	5
3	4.25	3.5	2
4	7.5	6.5	5
8	7.5	8	6
10	4.25	3	3
14	4	3.5	3
M+/-m	6.29+/-0.795	5.5+/-0.79	3.93+/-0.5
P		insignificant	< 0.05

TABLE 8
Variations of Cognitive Function with Respect to Two Examinations Prior to and
after 4 and 8 Weeks of Treatment with Demibon in Patients with Unprofound
Dementia

Observation Nos	Duration of the treatment	
	4 weeks	8 weeks
1	+1	+3
2	0	+2
3	+0.5	+2
4	+0.5	+3
8	0	+0.5
10	+1	+1
14	+0.5	+1
M \pm -m	+0.5 \pm -0.14	+1.79 \pm -0.35
P	< 0.05	

TABLE 9

Distribution of Variations according to First 5 Scale Points which Indicate the State of Cognitive Functions during 4 and 8 Weeks of Treatment with Demibon

Duration of the treatment		4 weeks				8 weeks			
Variations		slight	moderate	marked	total	slight	moderate	marked	total
Improvements	abs.	4*	4	-	8	18*	6	-	24
	%	5.7*	5.7	-	11.4	25.7*	8.6	-	34.3
Deteriorations	abs.	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-
No variations	abs.	57				41			
	%	81.4				53.6			
X	abs.	5				5			
	%	7.1				7.1			

Notes to the Table:

Slight variations by 0.5 score

Moderate variations by 1 score

Marked variations by more than 1 score

X - No variations in the function prior to and during the treatment

* - $p < 0.05$

TABLE 10

**Evaluation of Speech Function (Sum of Values according to Items 6b-bd) in scores
prior to and after 4 and 8 Weeks of Treatment with Demibon**

Nos	Mean values of 2 examinations prior to the treatment	After 4 weeks	After 8 weeks
1	0.25	0	0
2	1.5	0	0
3	0	0	0
4	1	0	0
5	4	3	2
6	2	1	1
7	5	4.5	6
8	0.5	1	0
9	0.75	1.5	1
10	0	0	1
11	2	1.5	0
12	6.25	5	4.5
13	3	2	1
14	3.25	3	3
M+/-m	2.11+/-0.5	1.61+/-0.44	1.39+/-0.47
P		insignificant	insignificant

TABLE 11

Variations of Speech Function with Respect to Two Examinations Prior to and after 4 and 8 Weeks of Treatment with Demibon

Observation Nos	Duration of the treatment	
	4 weeks	8 weeks
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	+1	+1
5	+0.5	+0.5
6	0	0
7	0	-1.5
8	-1	0
9	0	-1
10	0	-1
11	0	+1.5
12	+1	+0.5
13	+1	+1
14	0	-0.5
M+/-m	+0.18+/-0.14	+0.04+/-0.22
P	insignificant	

TABLE 12

**Distribution of Variations according to Items 6b, c, d of the Scale Points which
Indicate the State of Speech Functions during 4 and 8 Weeks of Treatment with
Demibon**

Duration of the treatment		4 weeks				8 weeks			
Variations		slight	moderate	marked	total	slight	moderate	marked	total
Improvements	abs.	1	3	-	4	3	3	-	6
	%	2.4	7.14	-	9.5	7.14	7.1	-	14.3
Deteriorations	abs.	-	1	-	1	1	2	1	4
	%	-	2.4	-	2.4	2.4	4.8	2.4	9.6
No variations	abs.	23				19			
	%	54.8				45.2			
X	abs.	14				13			
	%	33.3				30.95			

Notes to the Table:

Slight variations by 0.5 score

Moderate variations by 1 score

Marked variations by more than 1 score

X - No variations in the function prior to and during the treatment

TABLE 13

**The Dynamics of Marked Depressive Manifestation in Patients Having Depression
Value of at least 1 Score for Two Examinations prior to and after 4 and 8 Weeks
of Treatment with Dimebon**

Nos	Values, scores		
	Prior to treatment	After 4 weeks	After 8 weeks
1	1.75	1	0.5
2	1.5	0	0.5
3	1	0.5	0
4	3	1	1
5	1	0	0
9	0	0	1
11	1	1	1
14	1.75	3	1.5
M \pm m	1.38 \pm 0.29	0.69 \pm 0.23	0.69 \pm 0.18
P	insignificant		< 0.05

TABLE 14

Correlation between Variations in Cognitive Functions and Variations in Depressive Manifestations after 4 and 8 Weeks of Treatment with Demibon

Nos	after 4 weeks		after 8 weeks	
	Variations in cognitive functions	Variations in depressive functions	Variations in cognitive functions	Variations in depressive functions
1	+1	+0.5	+3	+1.5
2	0	+1.5	+2	+1
3	+0.5	+0.5	+2	+1
4	+0.5	+2	+3	+2
5	+0.5	+1	+0.5	+1
6	0	0	+1.5	0
7	+2	0	+1	0
8	0	0	+0.5	0
9	0	0	0	-1
10	+1	0	+1	0
11	0	0	0	0
12	0	0	+0.5	+0.5
13	0	0	0	0
14	+0.5	0	+1	0
n	-0.02		0.8	
P	insignificant		< 0.01	

TABLE 15

**Evaluation of the Degree of Irritability in Scores prior to and after 4 and 8 Weeks
of Treatment with Dimebon Having these Symptoms in the Clinical Picture**

Nos	Values, scores		
	Prior to treatment	After 4 weeks	After 8 weeks
2	0.5	0	0
3	1.5	0	0
4	1	0	0
5	1.75	2	0
7	0.5	0	0
10	0.75	0	1
13	2	1	1
M+/-m	1.14+/-0.21	0.43+/-0.28	0.29+/-5.17
P	insignificant		< 0.01

TABLE 16

**Evaluation of Intensity of Headache in Scores prior to and after 4 and 8 Weeks
of Treatment with Dimebon Having these Symptoms in the Clinical Picture**

Nos	Values, scores		
	Prior to treatment	After 4 weeks	After 8 weeks
1	0.5	0.5	0
2	1	0	1
4	2	1	2
5	2.25	0	1.5
6	0.25	0	0.5
7	2.5	0	0
10	2.25	0	0
11	2.5	3	3
12	1	0	0
14	0	0	1
M+/-m	1.43+/-0.29	0.45+/-0.29	0.9+/-0.31
P	< 0.05		insignificant

Notes to the Table:

Psychopatic-like manifestations: lack of restraint, touchiness, conflict making, evil-mindedness, aggressiveness. During the test period one female patient (observation 10) did not show low spirits, but prior to the treatment she had frequent disphorias.

Test results according to E.E. Bukatina et al. Scale

K1, K2 - examination prior to the treatment; + (-) - improvement (deterioration) of function

Nos	1. Orientation in locality and time					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	1.5	1.5	1.5	-	1	+0.5
2	1.5	2	2	-	1.5	-
3	1	1	1	-	0.5	+0.5
4	1.5	2	1	+0.5	1	+0.5
5	2	3	2.5	-	2	-
6	2	1.5	2	-	2	-
7	3.5	2	2	-	3	-
8	1.5	2	2	-	1.5	-
9	2	2	2	-	2	-
10	1	1	0	+1	0	+1
11	2	1.5	2	-	2	-
12	3	3.5	3.5	-	3	-
14	0.5	0.5	0.5	-	0.5	-

Nos	2. Orientation in space					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	1	2	0	+1	0	+1
2	0.5	0	0	-	0	-
3	0	0	0	-	0	-
4	0	0	0	-	0	-
5	1.5	1.5	1	+0.5	+1	+0.5
6	0	0	0	-	0	-
7	1	0	0	-	0	-
8	0	0.5	0	-	0	-
9	1.5	1.5	1.5	-	1.5	-
10	0	0	0	-	0	-
11	0.5	0	0.5	-	0	-
12	1	1.5	1.5	-	1	-
13	1	0	0	-	0	-
14	0	0	0	-	0	-

Nos	3. Memory for the past					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	2	1.5	1.5	-	1	+0.5
2	3	2	3	-	1.5	+0.5
3	1	1	1	-	0.5	+0.5
4	2	2	2	-	1	+1
5	2.5	3	3	-	3	-
6	2.5	1.5	2.5	-	2	-
7	4	4	3	+1	3	+1
8	1.5	2	2	-	1.5	-
9	3	3	3	-	3	-
10	1	1.5	1	-	1.5	-
11	3	2	2	-	2	-
12	3	4	3.5	-	3	-
13	4	2.5	3	-	3	-
14	1.5	1.5	1.5	-	1	+0.5

Nos	4. Memory for the present					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	2.5	1.5	1.5	-	1	+0.5
2	2.5	2	2	-	1	+1
3	1	1	1	-	0.5	+0.5
4	2	2.5	2	-	1.5	+0.5
5	3	3.5	3	-	3	-
6	3	2.5	3	-	2	+0.5
7	3.5	2.5	3	-	3	-
8	2	2	2	-	1.5	+0.5
9	2.5	3	3	-	2.5	-
10	1.5	1	1	-	1	-
11	3	2	2	-	2	-
12	3.5	4	3.5	-	3	+0.5
13	4	3	3	-	3	-
14	1	1	1	-	1	-

Nos	5. Life in the past					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	1.5	1	1	-	0.5	+0.5
2	1.5	2	1.5	-	1	+0.5
3	1	1.5	0.5	+0.5	0.5	+0.5
4	1.5	1.5	1.5	-	0.5	+1
5	2	3	2.5	-	3	-
6	2	2	2	-	1	+1
7	3	3	2	+1	3	-
8	1.5	2	2	-	1.5	-
9	3	2.5	2.5	-	2.5	-
10	0.5	1	1	-	0.5	-
11	2	2	2	-	2	-
12	3	3	3	-	3	-
13	3	2	2.5	-	2.5	-
14	1	1	0.5	+0.5	0.5	+0.5

Nos	6b. Difficulty in finding words					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	0.5	0	0	-	0	0
2	1	0	0	-	0	-
3	0	0	0	-	0	-
4	0	0	0	-	0	-
5	0	1.5	1	-	0	-
6	0.5	0	0	-	0	-
7	2.5	1	1.5	-	1.5	-
8	0	0	0	-	0	-
9	0	0.5	0.5	-	0	-
10	0	0	0	-	0	-
11	0.5	0	0	-	0	-
12	2	2.5	2	-	2	-
13	1	0	0	-	0	-
14	1	1.5	1	-	2	-0.5

Nos	6c. Naming of objects					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	0	0	0	-	0	-
2	0	0	0	-	0	-
3	0	0	0	-	0	-
4	0	0	0	-	0	-
5	1.5	2	1	+0.5	1	+0.5
6	0	1.5	0	-	0	-
7	3	2	2	-	2	-
8	1	0	0	-	0	-
9	0	1	1	-	0	-
10	0	0	0	-	0	-
11	1	1	1	-	0	+1
12	2	2	1	+1	1.5	+0.5
13	2	1	2	-	1	-
14	2	2	2	-	2	+0.5

Nos	6d. Performing instructions					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	0	0	0	-	0	-
2	0	2	0	-	0	-
3	0	0	0	-	0	-
4	1	1	0	+1	0	+1
5	1	2	1	-	1	-
6	1	1	1	-	1	-
7	1	0.5	1	-	2.5	-1.5
8	0	0	1	-1	0	-
9	0	0	0	-	1	-1
10	0	0	0	-	1	-1
11	1	0.5	0.5	-	0	+0.5
12	1	3	2	-	1	-
13	1	1	0	+1	0	+1
14	0	0	0	-	0	0

Nos	7. Concentration					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	1	2	1.5	-	1	-
2	2	1	1.5	-	1	-
3	0.5	0	0	-	0	-
4	2	0.5	1	-	1	-
5	*	3	3	-	3	-
6	1.5	2	2	-	2	-
7	3.5	4	3	+0.5	3.5	-
8	1	1.5	2	-0.5	2	-0.5
9	1	1.5	1	-	1	-
10	1	1.5	1	-	1	-
11	3	3	3	-	2.5	+0.5
12	3	3.5	3	-	4	-0.5
13	1.5	3	2	-	2	-
14	0.5	0.5	0.5	-	0.5	-

- The female patient refused to answer questions

Nos	8b. Lower spirits					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	1.5	2	1	+0.5	0.5	+1.5
2	1.5	1.5	0	+0.5	0.5	+1
3	1	1	0.5	+0.5	0	+1
4	3	3	1	+2	1	+2
5	1	1	0	+1	0	+1
6	0	1	0	-	0	-
7	0	1	0	-	0	-
8	0	0	0	-	0	-
9	0	0	0	-	1	-1
10	0	0	0	-	0	-
11	1	1	1	-	1	-
12	1	0.5	0.5	-	0	+0.5
13	1	0	1	-	1	-
14	2	1.5	2	-	1.5	-5

Nos	9. Delirium					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	0	0	0	-	0	-
2	0	0	0	-	0	-
3	0	0	0	-	0	-
4	2	1.5	1	+0.5	0	+1.5
5	1	1.5	0	+1	1.5	0
6	1	0	0	-	0	0
7	2.5	1	1	-	1	-
8	2	2	2.5	-0.5	2	-
9	1	2	1.5	-	1.5	-
10	0	1	0	-	1	-
11	1	0	0	-	0	-
12	2	0	0	-	0	-
13	2	2	2	-	0	+2
14	0	0	0	-	0	-

Nos	13. Irritability					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	0	0	0	-	0	-
2	0	0.5	0	-	0	-
3	1.5	1.5	0	+1.5	0	+1.5
4	1	1	0	+1	0	+1
5	2	1.5	2	-	0	+1.5
6	0	0	0	-	0	-
7	0	1	0	-	0	-
8	0	0	0	-	0	-
9	0	0	0	-	0	-
10	1	0.5	0	+0.5	+1	-
11	0	0	0	-	0	-
12	0	0	0	-	0	-
13	2	2	1	+1	1	+1
14	0	0	0	-	0	0

Nos	14. Anxiety					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	0.5	0	0	-	0	-
2	1	0	0	-	0	-
3	1	0.5	0	-0.5	0	+0.5
4	1	1	0	+1	0	+1
5	0	1	1	-	0	-
6	0.5	0	0	-	0	-
7	0	0	0	-	0	-
8	0	1	1	-	1	-
9	0	0	1	-1	0	-
10	0	1.5	0	-	1	-
11	0	0	1	-1	0.5	-0.5
12	0	0	0	-	0	-
13	0	0	0	-	0	-
14	0	0	0	-	0	-

Nos	15. Asthenia					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	0.5	0	0	-	0	-
2	0.5	0	1	-0.5	0.5	-
3	0	0	0.5	-	0	-
4	0	0	1	-1	0	-
5	0	0	0	-	0	-
6	0.5	0	0	-	0	-
7	0	0	0	-	0	-
8	0	0	0	-	0	-
9	0	0	0	-	0	-
10	0	0	0	-	0	-
11	0	0	0	-	0	-
12	1.5	0	0	-	0	-
13	0	0	0	-	0	-
14	0	0	0	-	0	-

Nos	16. Headache					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	1	0	0.5	-	0	-
2	1	1	0	+1	1	-
3	0	0	0	-	0	-
4	2	2	1	+1	2	-
5	2.5	2	0	+2	1.5	+0.5
6	0	0.5	0	-	0.5	-
7	2	3	0	+2	0	+2
8	0	0	0	-	0	-
9	0	0	0	-	0	-
10	3	1.5	0	+1.5	0	+1.5
11	3	2	3	-	3	-
12	2	0	0	-	0	-
13	0	0	0	-	0	-
14	0	0	0	-	1	-1

Nos	17. Dizziness					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	0	2	0.5	-	0	-
2	1	0	0	-	0	-
3	1.5	0.5	1	-	1.5	1
4	1	1	1	-	3	-2
5	0	0	0	-	2	-2
6	0	0	0	-	0	-
7	2	1	0	+1	0	+1
8	0	0	0	-	0	-
9	1	1	2	-1	1	-
10	0	0	0	-	0	-
11	0	0.5	2.5	-2	1	-0.5
12	3	2	3	-	1	+1
13	0	0	0	-	0	-
14	0	0	0	-	0	-

Nos	18. Tearfulness					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	1	1	1	-	0	+1
2	2	3	0	+2	0	+2
3	0	0	0	-	0	-
4	0	0	0	-	0	-
5	1	0	0	0	0	-
6	0	0	0	-	0	-
7	1	0	0	-	0	-
8	0	0	0	-	0	-
9	0	0	0	-	0	-
10	0	1	0	-	0	-
11	0	0	0	-	0	-
12	0	0	0	-	0	-
13	0	0	0	-	0	-
14	0	0	0	-	0	-

Nos	19. Spontaneous activity					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	1	2.5	1.5	-	1	-
2	2	1	1	-	1.5	-
3	0.5	0.5	0.5	-	0	-
4	2	2	2	-	1	+1
5	1	1	1	-	1	-
6	1	2	1	-	1	0
7	2	1	1	-	1	-
8	1.5	0	1	-	1	-
9	2	2	2	-	2	0
10	0	0	0	-	0	-
11	2	2	2	-	2	-
12	3	3	3	-	4	-1
13	2	1	2	-	1	0
14	0	0	0	-	0	-

Nos	20. Elementary self-service					
	K1	K2	4 weeks	Changes	8 weeks	Changes
1	0	0	0	-	0	-
2	0	0	0	-	0	-
3	0	0	0	-	0	-
4	0	0	0	-	0	-
5	0	0	0	-	0	-
6	0	0	0	-	0	-
7	0	0	0	-	0	-
8	0	0	0	-	0	-
9	1	1	0	+1	0	+1
10	0	0	0	-	0	-
11	0	0	0	-	0	-
12	1	0.5	1	-	2	-1
13	0	0	0	-	0	-
14	0	0	0	-	0	-

Item 10. No hearing hallucinations were observed through the whole period of investigations.

Item 11. Visual hallucinations were observed for some days in one female patient (observation 9) on the 4th week of therapy.

Item 12. Senile confusion was observed in one female patient (observation 11) at the beginning of therapy as the arterial pressure went up.

Item 21. Sphincter control was not terminated in a single observation throughout the medical treatment period.